



# Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE QUIMICA

REDUCCION DEL GRUPO CARBONILO CON  
HIDRUROS METALICOS

## Trabajo Monográfico ( MANCOMUNADO )

Que para obtener el Título de

Q U I M I C O

p r e s e n t a n

**CELIA FRANCISCA RAMIREZ OCHOA**  
**ALEJANDRO LEOPOLDO CHAVEZ CASTAÑEDA**



1 9 8 3



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INTRODUCCION.-

El presente trabajo trata de ser un compendio general de la utilización de los hidruros metálicos en la reducción de grupos carbonilo, al comenzar a hacer la investigación bibliográfica, nos percatamos de que existen una gran variedad de agentes reductores dentro de los hidruros metálicos, por lo que se trató de abarcar una gama importante de estos hidruros sin tratar de cubrirla. Ojalá este trabajo sirva como base para una continuidad, debido a su importancia y a lo extenso que puede ser escribir sobre este tema, ya que continuamente se encuentran en las publicaciones un nuevo trato de algún hidruro o como se ve comunmente, un nuevo hidruro. Por esta razón, hemos decidido hablar solamente de los Hidruros de Estaño, Hidruro de Litio y Aluminio, y sus sales, Hidruros de Alcoxi Aluminio, Hidruro de Aluminio, Hidruros de Alquilaluminio, Hidruro de Aluminio Sodio e Hidruro de Magnesio Aluminio.

Ya que por ejemplo, el descubrimiento del Borohidruro de Sodio en 1942 y el Hidruro de Litio y Aluminio en 1945, trajeron un cambio revolucionario en los procedimientos para la reducción de grupos funcionales en química orgánica. En la actualidad, cuando un químico orgánico se enfrenta al problema de reducir un grupo carbonilo o ester raramente escogerá usar las reacciones de Meerwin - Ponndorf- Verley, Bouveault-Blanc o hidrogenación catalítica. Los hidruros complejos proveen una ruta conveniente simple para la reducción de tales grupos funcionales.

les y estos son usados invariablemente para hacer dichas reducciones.

A pesar de su gran conveniencia estos dos reactivos sufren de ciertas deficiencias. El Hidruro de Litio y Aluminio es un agente reductor muy poderoso, capaz de reducir prácticamente todos los grupos funcionales. Esta gran reactividad produce una relativa dificultad para aplicarlo a reducciones selectivas. Por otra parte, el Borohidruro de sodio es un agente reductor relativamente suave, ya que reacciona fácilmente solo con aldehídos, cetonas y cloruros de ácido. Consecuentemente, este hidruro es útil solamente para reducciones selectivas involucrando estos grupos.

Esta situación hizo deseable desarrollar medios para controlar el poder reductor de tales reactivos. Actualmente la investigación en síntesis orgánica nos ha llevado a un incremento en la complejidad de las estructuras, lo cual ha creado una necesidad grande y evidente de poseer reactivos con un alto grado de selectividad. Dicho control se ha logrado en su mayor parte, disminuyendo la capacidad reductora del hidruro de litio y aluminio y aumentando la del borohidruro de sodio.

Y así, tomando en cuenta como se mencionó anteriormente lo extenso que puede producirse un trabajo, hemos abarcado únicamente los hidruros de aluminio principalmente desde 1956 a 1973, debido a que se cuenta con una revisión bastante extensa de los años anteriores a 1956 llamada *Reductions with Complex Hydrides* escrita por N.G.

Gaylord a la que la mayoría de los investigadores hacen referencia. Esperamos que este trabajo sirva para auxilio de algún investigador para lograr su cometido, ya que no hay nada más puro como el dedicarse a la investigación.

C O N T E N I D O

I.- HIDRURO DE ESTAÑO . . . . . 11

II.- HIDRURO DE LITIO Y ALUMINIO . . . . . 52

III.- HIDRUROS DE ALCOXI ALUMINIO . . . . . 147

IV.- HIDRURO DE ALUMINIO . . . . . 210

V.- HIDRUROS DE ALQUIL, SODIO Y . . . . . 226  
MAGNESIO ALUMINIO

TABLA GENERAL . . . . . 245

## HIDRUROS DE ESTAÑO

## I

En los últimos años se ha incrementado la importancia de los hidruros de estaño como agentes reductores selectivos en síntesis orgánicas. Sus características especiales pueden ser atribuidas en gran parte, a que el enlace estaño-hidrógeno es más débil y menos polar que los enlaces boro-hidrógeno y aluminio-hidrógeno encontrados en los hidruros complejos de boro y aluminio. Estas características se manifiestan en reacciones que pueden llevarse a cabo, ya sea por medio de un mecanismo polar o de radicales libres, dependiendo del sustrato, catalizador y condiciones de reacción<sup>1</sup>. Por estas razones es importante tener en mente las consideraciones mecanísticas en una síntesis orgánica, antes de efectuar una reacción con hidruros de estaño.

## METODOS DE OBTENCION

En la preparación de hidruros de estaño, el método más usado generalmente, consiste en reducir un halogenuro organoestánico con HLA, llegando a obtener

de ésta forma los hidruros de trifenil y tributil estaño, a partir de los cloruros de trifenil y tributil estaño respectivamente, en presencia de HLA<sup>2</sup>.

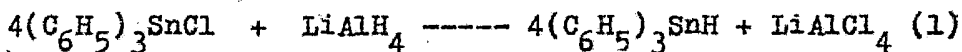


Los di y trihidruros organoestánicos son preparados del mismo modo que los monohidruros; estos generalmente son menos estables que los monohidruros, siendo usados únicamente cuando las circunstancias lo requieren.

Todos los hidruros se oxidan al ser expuestos al aire; su estabilidad térmica disminuye al incrementar el número de hidrógenos. Los monohidruros pueden ser almacenados por un tiempo razonable si se protegen del oxígeno y se mantienen en refrigeración. Puesto que algunos compuestos organoestánicos son bastante tóxicos es conveniente evitar la inhalación de los vapores, el contacto con la piel, y al efectuar las operaciones usar el equipo de protección debido.



de ésta forma los hidruros de trifenil y tributil estaño, a partir de los cloruros de trifenil y tributil estaño respectivamente, en presencia de HLA<sup>2</sup>.



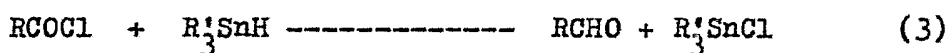
Los di y trihidruros organoestánicos son preparados del mismo modo que los monohidruros; éstos generalmente son menos estables que los monohidruros, siendo usados únicamente cuando las circunstancias lo requieren.

Todos los hidruros se oxidan al ser expuestos al aire; su estabilidad térmica disminuye al incrementar el número de hidrógenos. Los monohidruros pueden ser almacenados por un tiempo razonable si se protegen del oxígeno y se mantienen en refrigeración. Puesto que algunos compuestos organoestánicos son bastante tóxicos es conveniente evitar la inhalación de los vapores, el contacto con la piel, y al efectuar las operaciones usar el equipo de protección debido.

## GRUPOS FUNCIONALES ANALIZADOS

## A. - REDUCCION DE HALOGENUROS DE ACIDO

Debería esperarse que un aldehído se pudiera preparar convenientemente por la reducción de un cloruro de ácido con un hidruro organoestánico; sin embargo también ocurre la formación competitiva del éster:



Aunque el mecanismo de la formación del éster no ha sido rigurosamente establecido y puede ser complejo, las reacciones (5) a la (8) sugieren la formación del éster por medio del radical acilo como intermediario<sup>3</sup>.



No se puede afirmar cual de las dos reacciones (3) y (4) es la más favorecida, ya que en los trabajos descritos en la literatura hay controversia.

Kuivila y Walsh<sup>4,5</sup> dieron como productos de reacción, aldehídos y ésteres; mientras que Kupchik y Kiesel<sup>3,6</sup> describieron que el producto principal de reacción es el éster, y en algunos casos nunca se llegó a detectar la formación del aldehído.

A continuación se dan los puntos de vista sobre los cuales descansa la teoría de cada uno de los autores del párrafo anterior.

Kuivila describió<sup>7</sup> que al reducir el cloruro de benzoilo con hidruro de tri-n-butil estaño en éter, obtiene benzaldehído (54%), como producto principal de la reacción; en ausencia de disolvente obtuvo benzoato de bencilo (58%), presentando evidencias en las que sugiere un mecanismo por radicales libres para ésta reacción, de acuerdo a las reacciones (9), (10) y (11).



De la misma forma Van der Kerk<sup>8</sup> describió, como producto de reacción el benzaldehído, identificándolo con 2,4-dinitro fenil hidracina. Kupchik y Kiesel<sup>6</sup> estudiaron la reacción de cloruro de benzoilo con hidruro de trifenil estaño aludiendo que cuando éstos se mezclan y se dejan reaccionar a temperatura ambiente, los productos en mayor proporción formados son el cloruro de trifenil estaño y benzoato de bencilo, obteniéndose en menor proporción el benceno. En la Tabla# 1 se dan los rendimientos del éster al variar las condiciones de reacciones.

Tabla # 1

Reacción de cloruro de benzoilo con hidruro de trifenil estaño

moles de hidruro/ moles de cloruro de benzoilo.	condiciones	benzoato de bencilo	cloruro de TFE	benceno
1	S.D., T.A.	60.0	70.1	25
1	S.D., T.A.	87.0	89.7	5
1	S.D., T.A.	ND	75.3	25
1	S.D., 80°	ND	77.9	ND
1	S.D., 80°	ND	80.5	10
1	Et <sub>2</sub> O, reflujo	70.1	81.1	ND
1	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> , reflujo	72.4	81.1	ND

Todas las reacciones duraron 24 hrs. TFE=trifenil estaño. ND= no se determinó. Las temperaturas están dadas en grados centígrados. S.D.= sin disolvente.

El benceno, producto obtenido en menor proporción en la reacción, podría ser originado por el cloruro de benzoilo, o por el hidruro de trifenil estaño, o por ambos. El benceno se ha observado en otras reacciones como producto de reacción en las que solo puede provenir del hidruro<sup>9</sup>. Esto, al parecer es originado por el hidruro de trifenil estaño, puesto que en la reacción entre éste hidruro y el cloruro de p-metil benzoilo no se llegó a observar la formación de tolueno. Los productos formados en mayor porcentaje fueron el cloruro de trifenil estaño (80.4%) y el p-toluil p-toluato (73.6%); no se observó la presencia de aldehído ni por el derivado con la 2,4-dinitro fenil hidracina, ni por cromatografía.

A fin de determinar si la reacción de cloruro de benzoilo con hidruro de trifenil estaño procede por un mecanismo de radicales libres o iónico, se llevó a cabo la reacción en presencia de tres inhibidores de radicales libres muy conocidos: hidroquinona, trans-estilbeno y galvinoxil<sup>†</sup>. Efectuándose también la reacción en presencia de un buen iniciador de radicales libres, el azobisisobutiro nitrilo. Se encontró que la reacción fué retardada por cada uno de los inhibidores usados, y acelerada por el azobisisobutiro nitrilo. Este resultado es consistente con un mecanismo de radicales libres.

<sup>†</sup>Radical fenoxilo áltamente impedido que se obtiene a partir de la oxidación del 3,3,5,5-tetraterbutil-4,4'-dihidroxidifenil metano.

Los resultados obtenidos se enlistaron-en la  
Tabla # 2.

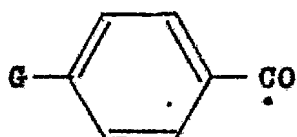
Tabla # 2

Efecto de los inhibidores y del azobisisobutiro nitrilo  
en la reacción del cloruro de benzoilo con el hidruro  
de trifenil estaño.

moles de hidruro/ moles de cloruro de benzoilo	inhibidor <sup>a</sup> (%mol) <sup>b</sup>	Tiempo hr	cloruro de trifenil es taño %
2	(0)	6	40.2
2	Hidroquinona(3)	6	0
2	trans-estilbeno(50)	6	0
2	Galvinoxil(9)	6	0
2	Azobisisobutiro ni- trilo (10)	6	66.2
2	(0)	12	77.9
2	Hidroquinona(3)	12	71.3
2	trans-estilbeno (50)	12	0
1	(0)	12	71.4
1	Hidroquinona (3)	12	47.0
1	trans-estilbeno(25)	12	48.7
1	trans-estilbeno(50)	12	0
1	Galvinoxil(9)	12	0

Las condiciones de reacción fueron: sin disol-  
vente y a T.A. <sup>a</sup> 0 azobisisobutiro nitrilo <sup>b</sup> Basado en  
moles de cloruro de benzoilo

Cuando se tiene el cloruro de benzoilo sustituido en para, ya sea con un grupo atractor o donador de electrones, se puede esperar que éstos, de alguna forma afecten la estabilidad de un posible radical intermediario tal como:



(12)

Hay una indicación de que los sustituyentes que donan electrones facilitan la reacción, mientras que los grupos atractores dificultan la reacción. Los resultados obtenidos para cloruros de benzoilo sustituidos en posición para, son presentados en la Tabla # 3.

Tabla # 3

Reacción de cloruros de benzoilo para-sustituídos con hidruro de trifenil estaño.

sustituyente para	rendimiento de cloruro de trifenil estaño %
CH <sub>3</sub> O	77.9
CH <sub>3</sub>	70.1
H	32.5
F	0, 51.9 <sup>a</sup>
CF <sub>3</sub>	0, 31.1 <sup>a</sup>
NO <sub>2</sub>	0, 0 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> en presencia de azo bisisobutironitrilo.

Kuivila y Walsh<sup>4</sup> describieron, que los cloruros y bromuros de ácido, reaccionan con los hidruros organostánicos para formar aldehídos y ésteres. La proporción de los dos productos depende de los efectos electrónicos y estéricos de R y de la naturaleza de X en RCOX. Cuando un cloruro de ácido se mezcla con el hidruro de tri-n-butyl estaño a temperatura ambiente, frecuentemente se produce una reacción exotérmica. Los resultados mostraron que la formación del aldehído espera está usualmente acompañado por la formación del éster. Los porcentajes relativos de la formación del éster y del aldehído, dependen del cloruro de ácido empleado, del hidruro y las condiciones experimentales. Los resultados obtenidos en la reducción de varios halogenuros de ácido, son presentados en la Tabla # 4.

El comportamiento de los bromuros de ácido es diferente al de los cloruros correspondientes, las reacciones son exotérmicas también, pero el porcentaje de aldehído formado es mayor, y el éster es menor al obtenido en los cloruros de ácido.



Tabla # 4

Reacción de halogenuros de ácido con hidruro de  
tri-n-butyl estaño

R	Rendimiento SD <sup>a</sup> %		Disolvente	Rendimiento(Soln.)%	
	RCHO	RCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		RCHO	RCO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> R
RCOCl					
CH <sub>3</sub>	5	95			
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	NSO <sup>b</sup>	87	DMB <sup>c</sup>	75	25
			MeOAc	90	10
			(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub> SnCl	27	73
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	19	81	DMB	91	9
i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	36	64	DMB	<del>52</del>	48
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	56	33			
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>			C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	55	45
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	65	35			
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> <sup>c</sup>			m-Xileno	90	NSO
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	95	NSO <sup>b</sup>			
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> O	61	NSO <sup>b</sup>			
RCOBr					
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	79	21	DMB	60	40
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	99	NSO <sup>b</sup>			

La temperatura en todas las reacciones fué ambiente. <sup>a</sup>SD=Sin disolvente. <sup>b</sup>NSO=No se observó  
<sup>c</sup>DMB=2,3-dimetilbutano.

Cuando el grupo alquilo se hace más grande y más ramificado, la formación del aldehído se incrementa. Cuando se parte de cloruro de acetilo, o de 2,2-dimetil propionilo, la formación del aldehído se incrementa de un 5 a un 56% y la formación del éster baja de un 95 a un 33%.

El uso de un disolvente ejerce una profunda influencia sobre el curso de la reacción. Cuando las reacciones son llevadas a cabo con 2,3-dimetilbutano, tolueno, m-xileno o acetato de metilo, la formación del aldehído se incrementa. Un buen ejemplo de esto, es la reacción del cloruro de propionilo; cuando la reacción se lleva a cabo sin disolvente se produce el éster únicamente, y cuando se emplea como disolvente el 2,3-dimetil butano, se forma solamente el 25% de éster.

Mecanismo de Formación del Aldehído.- Recientemente se demostró que la reacción entre halogenuros de ácido e hidruros de estaño procede por un mecanismo vía radicales libres, de acuerdo a las ecuaciones (9), (10) y (11). En donde Q· es algún radical libre proveniente de una reacción bimolecular entre el hidruro y el cloruro de ácido, o por otro medio. Este radical libre extrae el átomo de hidrógeno de la molécula del hidruro produciendo un radical libre de estaño. El radical puede entonces extraer el átomo de cloro del cloruro de ácido, el cual puede entonces reaccionar con otra

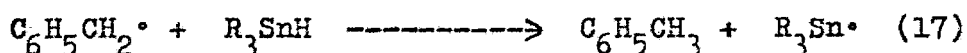
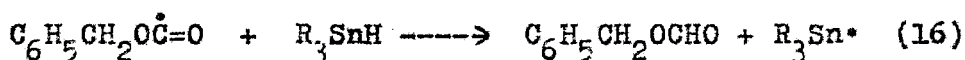
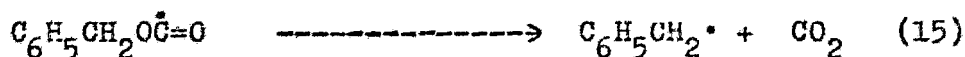
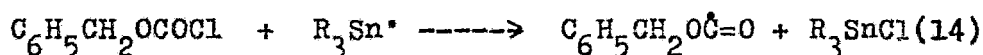
molécula del hidruro para formar el aldehído y otro radical de estaño. Evidencias de este mecanismo provienen de estudios sobre fragmentación<sup>4</sup>, catálisis de radicales libres y efectos de sustituyentes.

Fragmentación.- Ha sido demostrado que los radicales acilo son intermediarios en la descomposición en fase de vapor de algunos aldehídos y cetonas; y su formación en solución es usualmente iniciada por fotólisis, o por reacción de aldehídos con radicales alcoxi. Probablemente, la reacción más importante de los radicales acilo, es la descarbonilación a temperaturas moderadamente altas. Ellos pueden por lo tanto, ser usados como intermediarios en la formación de radicales alquilo. Además, la formación de monóxido de carbono puede ser tomado como intermediarios en la formación de aldehídos:



La descarbonilación no puede competir con la reacción (11) en la mayoría de los casos, porque el hidruro de tri-n-butyl estaño es altamente eficiente como donador de hidrógeno, por lo que tuvo que buscarse un cloruro de ácido competitivo que pudiera formar un radical acilo fácilmente descarbonilable, y que a su vez el radical alquilo formado tuviera una estabilidad más o menos aceptable para de acuerdo a los productos ob-

tenidos se pudiera concluir la existencia del radical acilo. En la reacción se empleó cloroformiato de bencilo obteniéndose 39% de tolueno y 61% de formiato de bencilo:



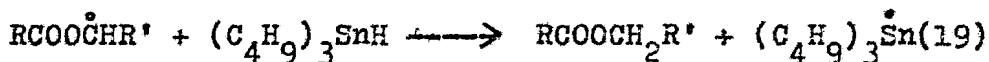
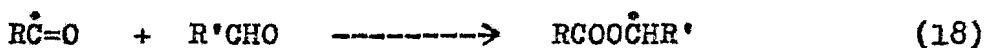
donde  $\text{R} = n\text{-C}_4\text{H}_9$

No solamente en la reducción de un cloruro de ácido con un hidruro organoestánico se habla de la formación del aldehído, sino también de la formación del éster<sup>4,5</sup>; para el cual se han postulado cuatro caminos diferentes:

- a) Reducción del cloruro de ácido al aldehído, y éste a su vez al alcohol seguido por la reacción del alcohol con el cloruro de ácido.
- b) Reacción del aldehído y el cloruro de ácido para formar el  $\alpha'$ -cloroéster seguido de su reducción a éster.
- c) Adición del hidruro organoestánico al grupo carbonilo del aldehído para formar el éster y el cloruro organoestánico.

d) Reacción del radical intermediario acilo con el aldehído, para formar el radical  $\alpha$ -aciloxilo, seguida por extracción del hidrógeno del hidruro para formar el éster y el radical organoestánico. se demostró que el camino más probable es el (d)<sup>5</sup>.

Ruta del Radical  $\alpha$ -aciloxilo.- Ya demostrada la evidencia que el radical acilo es un intermediario en la formación del aldehído, éste radical podría también estar implicado en la formación del éster de acuerdo a la secuencia de cadena mostrada en las reacciones (18) y (19).



El radical acilo ataca al oxígeno del carbonilo del aldehído para formar el radical  $\alpha$ -aciloxilo, el cual entonces extrae un átomo de hidrógeno del hidruro organoestánico para formar el éster. Si la reacción (18) es irreversible, las cantidades del éster y del aldehído dependen de la relativa efectividad con la cual aldehído e hidruro compiten en reacción con el radical acilo.

Sin embargo Kupchik y Kiesel<sup>3</sup> describieron que la reacción con cloruro de benzoilo con hidruro de trifenil estaño a reflujo en éter o benceno o en ausencia de disolvente a T.A. produce benzoato de benzoilo como principal producto de reacción; en ningún momento se detectó la presencia de benzaldehído. En la tabla #5 se presenta una serie de reacciones de cloruros de ácido con hidruro de trifenil estaño en la que el producto principal fué el éster, y el de menor porcentaje ( 16%) fue el aldehído.

Tabla # 5

Reacciones de trifenilestaño con Cloruros de Acido.

Cloruro de Acido	Cond.	Éster %	Aldehído %
Propionilo	T.A.	50	14
Propionilo	Et <sub>2</sub> O, ref.	nd	15
Fenilacetilo	T.A.	90	6
Fenilacetilo	Et <sub>2</sub> O, ref.	nd	12

Todos estos experimentos se dejaron reaccionar durante 24 horas. Los rendimientos del aldehído estan basados en su derivado de la 2,4-dinitrofenilhidrazona. nd = no determinado.

En contraste con los resultados descritos por Kuivila<sup>7</sup>, el uso de disolvente no incrementó significativamente el porcentaje del aldehído.

Ya vista la reducción de un halogenuro de ácido en presencia de hidruros de estaño y sus diferentes productos de reacción propuestos, analizaremos la reacción de un halogenuro de ácido en presencia de una cetona.

Kaplan<sup>10</sup> describió la acilación reductiva de cetonas en la que hizo la conversión en un solo paso, de cetonas a ésteres con buenos rendimientos y bajo condiciones suaves y neutras; usando como fuente de grupo acilo un cloruro de ácido (20).



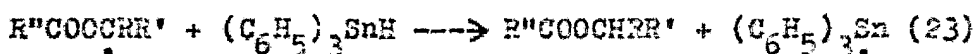
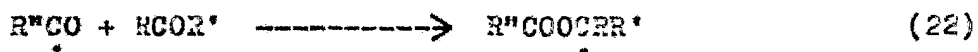
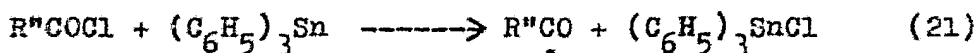
Se investigaron ampliamente las conversiones de cetonas a ésteres, demostrando que éstas implican dos pasos:

- a) Reducción de la cetona y,
- b) Esterificación catalizada por un ácido ó una base.

Sin embargo son muy pocos los trabajos<sup>6,11,12</sup> 13 y 14 en los que la reacción se hizo bajo condiciones de reacción por vía radicales libres, además que los rendimientos del producto deseado no son muy altos y que el grupo R"CO- era derivado por la naturaleza de la reacción, del compuesto carbonílico inicial.

Con el fin de determinar que tan factible era de efectuar esta conversión por radicales libres, se necesitaba tener un radical acilo generado en una reac - ción limpia (en la que no se formara otro tipo de radi - cales a una temperatura razonablemente baja, el cual se ría agregado a la cetona, y para generarlo, el método que seguía éste criterio era la reacción de un halogenu ro orgánico con un hidruro organoestánico.

Sugiriendo que las reacciones podrían ocurrir por el siguiente mecanismo:



El sistema de reacción consistió de un cloru - ro de ácido, de hidruro de trifenil estaño, de una ceto



na y como disolvente, benceno. En todos los casos de la tabla # 6 se obtuvieron conversiones cuantitativas de la cetona, al éster deseado.

Tabla # 6

Reacción de cloruros de ácido con cetonas, con hidruro de trifenilestaño.

Reactivos	Producto
$\text{CH}_3\text{COCl}, \text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_3$   $\text{OCOCH}_3$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCl}, \text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_3$   $\text{OCOCH}_2\text{CH}_3$
$\text{CH}_3\text{COCl}, \text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{CH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_2\text{CH}_3$   $\text{OCOCH}_3$
$\text{CH}_3\text{COCl}, \text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$   $\text{OCOCH}_3$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}, \text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_3$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_3$   $\text{OCOC}_6\text{H}_5$
$\text{CH}_3\text{COCl}, \text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3$	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHOCOCCH}_3$
$\text{CH}_3\text{COCl}, \text{CH}_3\text{COCH}_3$	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOCOCCH}_3$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}, \text{CH}_3\text{COCH}_3$	$(\text{CH}_3)_2\text{CHOCOC}_6\text{H}_5$

Los reactivos se agregaron sobre el hidruro de trifenil estaño en benceno utilizándose un 10% de exceso en relación molar del hidruro.

En este sistema se observaron las siguientes reacciones:

- a) Reacción de los tres reactivos para la obtención del éster deseado.
- b) Reducción del cloruro de ácido al aldehído, por el hidruro de trifenil estaño.
- c) Reacción entre la cetona y el hidruro de trifenil estaño.
- d) Reacción entre la cetona y el cloruro de ácido.

Las proporciones de éstas reacciones varían de sistema a sistema, pero es posible escoger las condiciones de reacción adecuadas para que la reacción (a) sea la más favorecida, como se ilustra con los siguientes ejemplos:

Procedimiento # 1.- Preparación del acetato de fenil etilo.

Se dejó reposar cloruro de acetilo, acetofenona e hidruro de trifenil estaño a TA media hora en benceno. Obteniéndose una conversión cuantitativa de acetofenona en acetato de  $\alpha$ -fenil etilo.

Procedimiento # 2.- Preparación de acetato de isopropilo

Este procedimiento se usó cuando la reacción (d) era la reacción predominante usando el procedimiento # 1 .

Se adicionó cloruro de acetilo a temperatura ambiente, en benceno gota a gota a una solución de acetona e hidruro de trifenil estaño en benceno en un periodo de 33 hrs. Obteniéndose una conversión cuantitativa de la acetona al acetato de isopropilo.

### Procedimiento # 3.- Preparación de benzoato de isopropilo.

Este procedimiento se usó cuando las reacciones (b) y (c) eran predominantes usando el procedimiento # 1 .

Se agregó hidruro de trifenil estaño en benceno gota a gota a una solución en reflujo de acetona y cloruro de benzoilo en benceno durante un período de 14 min. obteniéndose un 90% de conversión de acetona en benzoato de isopropilo.

## B.- REDUCCION DE ALDEHIDOS Y CETONAS

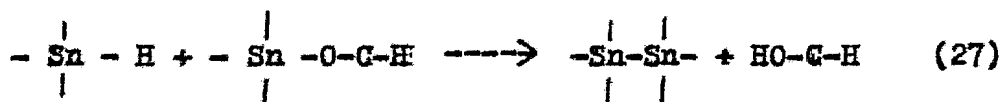
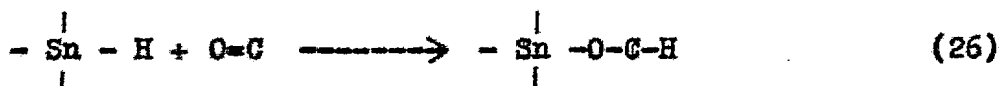
Inicialmente se observó que las reducciones de aldehídos y cetonas por hidruros organoestánicos, procedían de acuerdo a las ecuaciones siguientes:



Leusink y Marsman<sup>15</sup> describieron que en ausencia de un catalizador, la adición de un hidruro de tri-alquil estaño a un doble enlace carbono oxígeno de un aldehído o cetona, procedía lentamente.

La gran parte de las adiciones descritas hasta ahora, se realizaron ya sea generando radicales libres o bajo la influencia de cloruro de zinc o metanol.

Las reacciones que ocurren en una reducción usando el hidruro de trifenilestaño son:



La actividad catalítica del cloruro de zinc probablemente proviene de un realce del carácter electrofílico del átomo de carbono del enlace C=O, es decir un ataque nucleofílico del hidrógeno del hidruro al car bono.

Kuivila y Beumel<sup>2</sup> investigaron la reducción de algunos aldehídos y cetonas con determinados mono-, di- y trihidruros organoestánicos, encontrando que los dihidruros de dibutil y difenil estaño eran los más adecuados para ser usados en la reducción.

Estos dihidruros reaccionaron fácilmente a TA, además tenían ventaja sobre otros hidruros porque la hidrólisis posterior no es necesaria. La reactividad de los hidruros examinados fué  $(C_6H_5)_2SnH_2$  mayor que  $n-Bu_2SnH_2$  mayor que  $n-EuSnH_3$  mayor que  $(C_6H_5)_3SnH$  mayor que  $n-Eu_3SnH$ .

Se obtuvieron buenos porcentajes de formación de alcohol con compuestos simples usando los dihidruros ya mencionados ( Ver Tabla # 7 )

Tabla # 7

Reducción de Aldehídos y Cetonas con Dihidruro de Difencil Estaño y Dihidruro de n-Butil Estaño.

Compuesto	% de Alcohol con	
	$(C_6H_5)_2SnH_2$	$n-Bu_2SnH_2$
ciclohexanona	82	-
benzoíenona	59	85
2-metil ciclohexanona	83	94
4-metil ciclohexanona	82.5	76.5
4-t-butil ciclohexanona	85.5	93.5

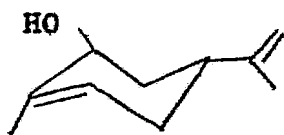
l-mentona	81.5	81.5
d-carbona	83.5	70.5
dl-alcanfor	20	50
benzaldehído	62	-
metil vinil cetona	59	31
cinamaldehído	75	-
crotonaldehído	59	43.5
óxido de mesitilo	60	-
chalcona	75	-
benzoquinona	59	66

En algunas de las reducciones que se llevaron a cabo se determinó la estereoquímica de la mezcla isomérica de alcoholes enlistándose los resultados en la Tabla # 8.

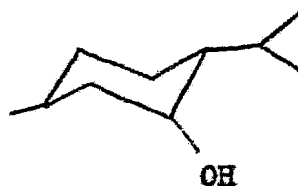
Tabla # 8  
Estereoquímica de la Reducción de ciclohexanonas con Hidruros de Estaño.

Compuesto	% de alcohol con			
	$n\text{-BuSnH}_3$	$n\text{-Bu}_2\text{SnH}_2$	$(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{SnH}_2$	$(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{SnH}$
4-t-butil-ciclohexanona <sup>a</sup>	92	88	87	87
4-metil-ciclohexanona <sup>a</sup>	73	75	76	70
carvona <sup>b</sup>		95	97	
mentona <sup>c</sup>			48	

<sup>a</sup> Se obtiene el alcohol trans; <sup>b</sup> El alcohol obtenido tiene la estructura I; <sup>c</sup> El alcohol obtenido tiene la estructura II.



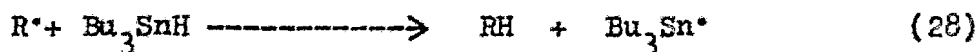
I

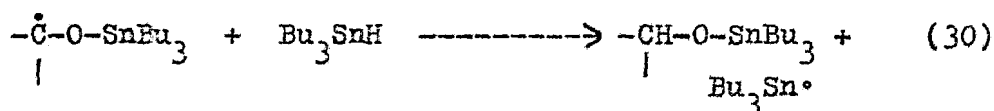
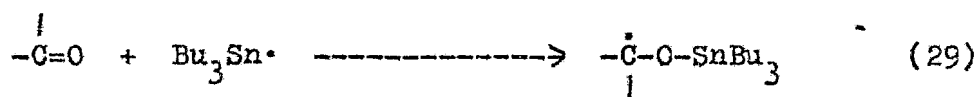


II

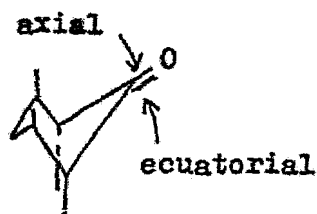
Los resultados de la Tabla anterior mostraron que el curso estereoquímico de la reducción es independiente del número de grupos orgánicos orgánicos unidos al átomo de estaño, y que la moderada diferencia estérica entre los grupos fenilo y n-butilo no tenían ningún efecto. La velocidad a la cual un hidruro de estaño dado reacciona con compuestos carbonílicos depende de la naturaleza del grupo carbonilo.

Por otra parte Jean-Paul Quintard<sup>16</sup> describió la estereoquímica de la reducción de varias ciclohexanonas sustituidas, usando hidruro de trifenil estaño; dando a conocer que en presencia de iniciadores de radicales libres, tal como AIBN o radiaciones ultravioleta, se favorece la aparición del radical  $\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$  que es el responsable de una reacción en cadena:

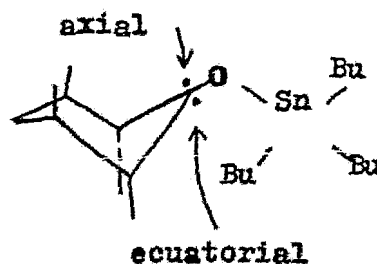




La naturaleza de los alcoholes diastereoisoméricos están directamente ligados a la conformación privilegiada del radical alcoxiestánico intermediario que favorece una entrada axial. Cuando se refluja con metafavorece un ataque nucleofílico del hidruro organoestánico (ver ecuaciones 26 y 27), y la esterequímica se podría interpretar como una competencia entre la torsión (entrada ecuatorial) y las interacciones estéricas (entrada axial).



Reducción Iónica



Reducción por Radicales Libres

En la Tabla # 9 se enlista la reducción de varias ciclohexanonas con el hidruro de trifenil estaño.

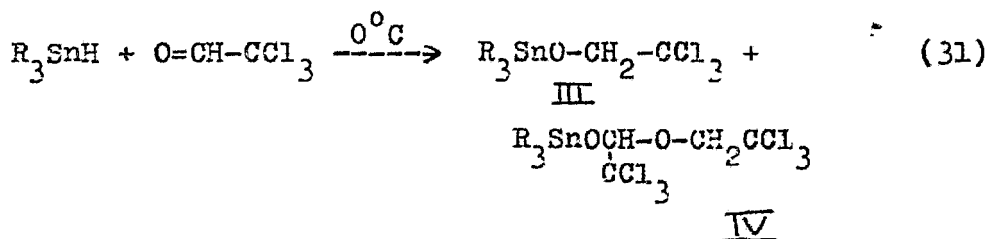


Tabla # 9

Reducción de ciclohexanonas con Hidruro de Trifenil  
Estaño

	% de Alcohol			
	Reducción por ra- dicales Libres		Reducción Iónica	
	Reducción Global	Alcohol trans	Reducción Global	Alcohol trans
2-metil ciclohexanona	46	76	72	48
3-metil ciclohexanona	53	14	88	39
4-metil ciclohexanona	61	83	93	66
4-ter-butyl ciclohexa nona	51	87	91	69
3,3-dimetil-5-metil ciclohexanona	23	46	24	93
4-ter-butyl-6-metil ciclohexanona (cis)	25	88	66	56
4-ter-butyl-6-metil ciclohexanona(trans)	73	9	81	22

Por otra parte Leusink y Marsman<sup>15</sup> describie-  
ron que la adición lenta del hidruro de trialkyl esta-  
ño a un exceso de cloral da una mezcla de aductos III y  
IV:



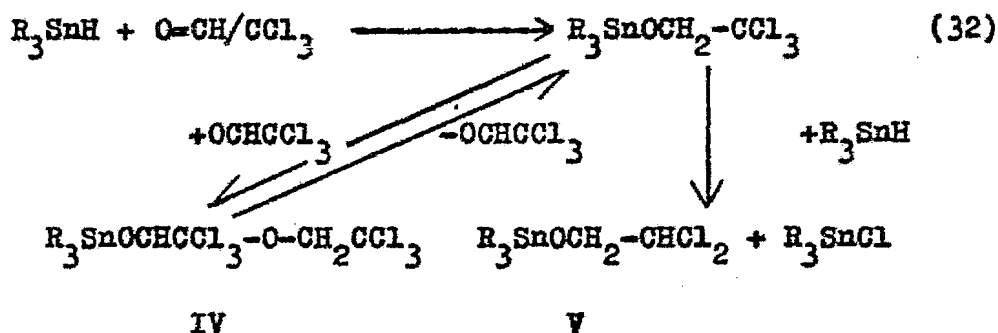
En la Tabla # 10 se muestra la hidroestana-  
ción de varios compuestos carbonílicos en los que se  
obtienen los aductos 1:1 y 1:2

Tabla # 10

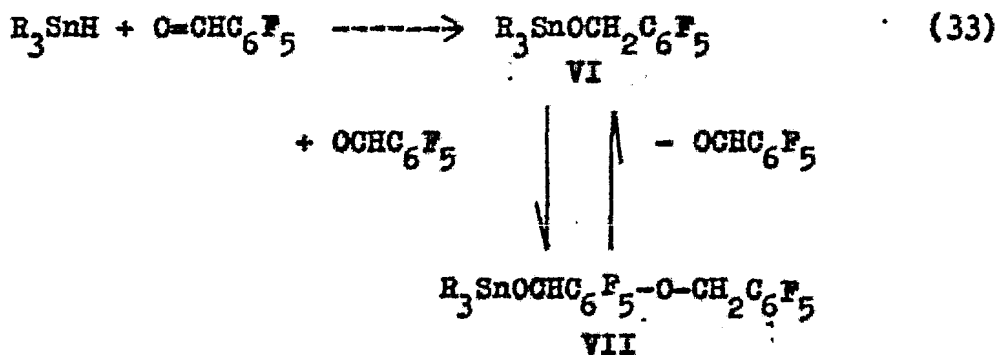
## Hidroestanaación de compuestos carbonílicos

Hidruro R	Compte. carbonílico mmoles	Compte. carbonílico mmoles	% de Aductos	
			1:1	1:2
$R_3SnH + Cl_3CCHO$				
Me	10.0	20.0	30	70
Et	39.7	80.0	10	80
Bu	20.0	40.0	5	85
$R_3SnH + C_6F_5CHO$				
Me	20.0	30.0	70	25
Et	9.9	15.0	75	20
Bu	9.9	15.0	65	25
$R_3SnH + C_6H_5$				
Me	20.0	30.0	90	
Et	9.9	15.2	85	
Bu	9.9	15.2	85	

En la reacción de hidruros de trialquil estaño con cloral, el aducto III es el aducto primario. Dependiendo del modo de adición y de la concentración de los reactivos, se forman por conversiones secundarias los siguientes aductos:

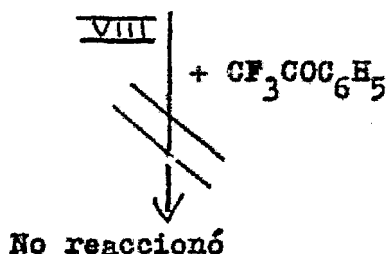
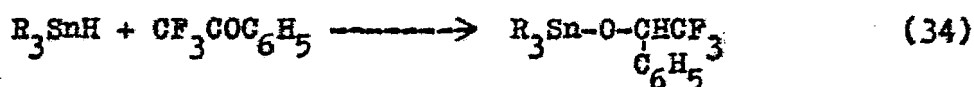


Resultados similares se obtuvieron en la hidrostanoación del pentafluoruro benzaldehído. La adición de hidruros de trialquil estaño a un exceso de aldehído formó una mezcla de los aductos VI y VII. El último compuesto formó también bajo la adición del aldehído al aducto VI :



donde R=Me, Et, Bu .

Adiciones a la 2,2,2-trifluoroacetofenona for-  
maron exclusivamente el aducto 1:1 (VIII) . Bajo las  
condiciones empleadas este aducto no reaccionó con la  
cetona.

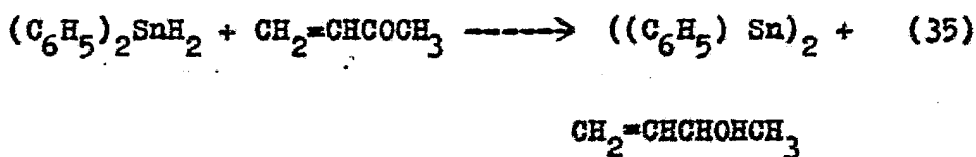


Con relación a la reducción de aldehídos y  
cetonas  $\alpha, \beta$ -insaturadas existe controversia en los  
productos de reacción descritos, ya que Kuivila y Beau-  
mel<sup>2,17</sup> describieron la obtención del alcohol  $\alpha, \beta$ -in-  
saturados mientras que Leusink y Noltes<sup>18</sup> y Pereyre<sup>19</sup>  
obtuvieron la cetona saturada. A continuación daremos  
brevemente los resultados de cada uno de ellos:

2

Kuivila y Beumel describieron la reducción de  
varias cetonas  $\alpha, \beta$ -insaturadas (Tabla# 11) con dihidru-  
ro de difenil y dibutil estaño, proponiendo que estas

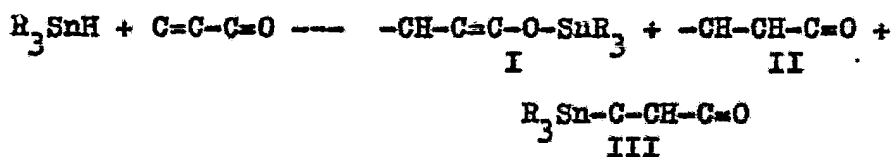
reacciones eran aparentemente únicas entre reacciones con hidruros metálicos por el hecho de que se transferí en directamente al sustrato dos átomos de hidrógeno, evitándose la formación del alcóxido metálico intermedio. Consecuentemente el paso de hidrólisis no era necesario y las condiciones ácidas o básicas no eran necesarias en ningún paso en el medio de reacción.



Leusink<sup>18</sup> muestran el resultado de sus investigaciones de la reacción de hidruros de tributil, trifenil y difenil estaño con chalcona, fenil vinilcetona y metil vinilcetona en ausencia de disolvente y catalizadores en la Tabla # 11

Tabla # 11

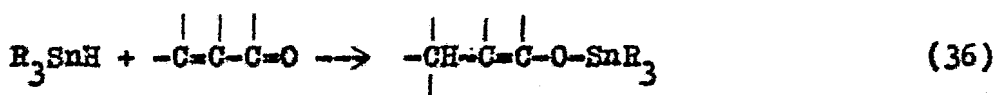
Reducción de cetonas  $\alpha, \beta$ -insaturadas con hidruros de Estaño.



Cetona	Hidruro Estaño	Rel. <sup>a</sup> Molar	Cond.de Reacción	Rend. %	Relación Molar		
					I:	II:	III
Chalcona	Bu <sub>3</sub> SnH	1:1	6hr, 70°	80	100:	0:	-
"	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> SnH	3:1	3hr, 55°	70	40:	60:	-
"	"	1:2	3hr, 55°	90	40:	60:	-
"	"	1:3	3hr, 55°	75	50:	50:	-
"	"	1:3	5hr, 55°	80	0:	100:	-
"	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> SnH <sub>2</sub>	1:1	3hr, 55°	55	0:	100:	-
"	"	1:2	3hr, 55°	45	0:	100:	-
Fenil Vi	Bu <sub>3</sub> SnH	1:1	6hr, 55°	60	95:	5:	-
nil Ceto							
na							
"	"	3:4	20hr, 55°	45	85:	15:	-
"	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> SnH	3:4	3hr, 55°	60	70:	30:	-
"	"	1:2	4hr, 55°	85	0:	100:	-
"	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> SnH <sub>2</sub>	3:4	2hr, 55°	25	0:	100:	-
Metil Vi	Bu <sub>3</sub> SnH	1:1	12hr, 55°	0			
nil Ceto							
na							
"	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> SnH	2:1	3hr, 55°	80	- :	45:	55
"	"	1:1	4hr, 55°	60	- :	35:	65
"	"	1:2	3hr, 55°	80	- :	35:	65
"	"	1:2	2hr, 55°	65	- :	30:	70
"	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> SnH <sub>2</sub>	1:1	1hr, 55°	40	- :	100:	0
"	"	1:1	3hr, 55°	35	- :	100:	0

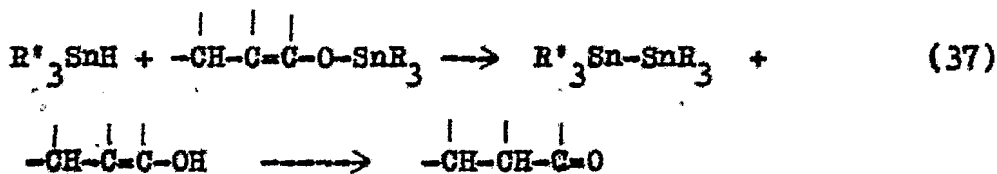
<sup>a</sup> mol de cetona/ mol de hidruro

Como aparece en la Tabla # 11, el . paso principal en la reacción de los hidruros de tributil y trifenil estaño con chalcona y fenil vinilcetona es la adición 1,4 a través del sistema insaturado.



donde R= Bu, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Dependiendo de la naturaleza del hidruro organoestánico empleado, la reacción de hidrogenólisis subsecuente puede ocurrir, seguido por un rearrreglo del alcohol vinílico formado:



La última reacción procede<sup>20</sup> por un ataque electrofílico del hidrógeno del hidruro al . oxígeno. Puesto que el hidruro de tributil estaño en contraste con el hidruro de trifenil estaño, es un electrófilo pobre; por lo que las reacciones que envuelven al hidruro de tributil estaño bajo las condiciones antes mencionadas, paran en la etapa de adición 1,4.

Todos los intentos para reproducir los resultados descritos anteriormente<sup>2,17</sup> de reducir únicamente el grupo carbonilo de cetonas  $\alpha, \beta$ -insaturadas con hidruro de trifenil estaño y dihidruro de difenil estaño fueron negativos, sin excluir desde luego, que bajo condiciones diferentes de reacción se pudieron obtener el alcohol  $\alpha, \beta$ -insaturado. De la misma forma Pereyre y Valade<sup>19</sup> trabajaron con este mismo tipo de cetonas obteniendo únicamente la cetona saturada.

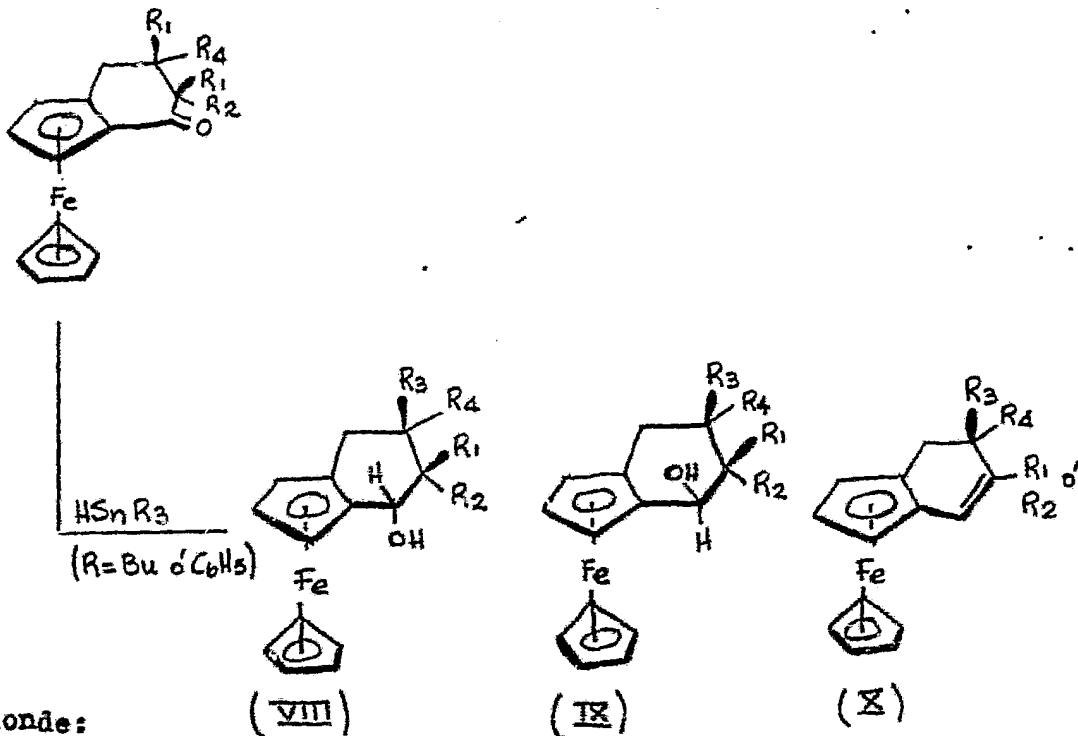
En el caso de cetonas ferrocénicas Patin<sup>21,</sup>  
<sup>22</sup> que los productos de reducción de estas cetonas con hidruro de tributil estaño o con hidruro de trifenil estaño, produce los alcoholes endo o exo correspondientes dependiendo de las condiciones de reacción (ver Tabla # 12).

Sin embargo, cuando se hizo la reducción<sup>23</sup> de cetonas ferrocénicas  $\alpha, \beta$ -insaturadas se obtuvo en todos los casos la cetona saturada los resultados se dan en la Tabla # 13.



Tabla # 12

## Reducción de Cetonas Ferrocénicas con Hidruros de Estaño



donde:

I:  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$  (IX)II:  $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$  (X)III:  $\text{R}_2 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$  (X)IV:  $\text{R}_1 = i\text{-propilo}$ ,  $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$  (VIII)V:  $\text{R}_2 = i\text{-propilo}$ ,  $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$  (VIII)VI:  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$  (X)VII:  $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$ ,  $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{CH}_3$  (XI)

mol de cetona/ mol de hidruro	Condiciones de Reacción	% de Rendimiento
0.3	120 <sup>o</sup> , 5hr	X:12, VIII:33
0.3	100 <sup>o</sup> , 5hr	VIII:39
0.3	100 <sup>o</sup> , 1.5hr, AIBN <sup>a</sup>	VIII:45, IX:16
0.2	60 <sup>o</sup> , 3.5hr, AIBN	VIII:64, IX:23
0.2	60 <sup>o</sup> , 4hr, AIBN	VIII:58, IX:24
0.2	60 <sup>o</sup> , 96hr	VIII:28
0.25	45 <sup>o</sup> , 12hr, AIBN	VIII:23, IX:10
0.25	45 <sup>o</sup> , 7 días	VIII:10

<sup>a</sup> Azobisisobutironitrilo.

Tabla # 13

Reducción de Cetonas Ferrocénicas  $\alpha, \beta$  -insaturadas.

$2R_1-Fc-CO-CH=CH-R_2$	Condiciones	$R_1-Fc-CO-CH_2-CH_2-R_2$	
$R_1=H, R_2=C_6H_5$	100 <sup>o</sup> , 2hr		94
$R_1=H, R_2=C_6H_5$	60 <sup>o</sup> , AIBN 1.5hr		96
$R_1=H, R_2=Fc$	100 <sup>o</sup> , 5hr		83
$R_1=C_6H_5CO, R_2=C_6H_5$	120 <sup>o</sup> , 5hr		57
$R_1=C_6H_5CO, R_2=C_6H_5$	60 <sup>o</sup> , AIBN 2.5hr		61
$R_1=C_6H_5CO, R_2=Fc$	120 <sup>o</sup> , 5hr		65

### C.-Reducción de Esteres y Acidos Carboxílicos.

Al igual que los aldehídos y cetonas, los ésteres pueden ser atacados en el grupo carbonilo por hidruros organoestánicos para formar hemiacetales o hemiacetales. Aunque la reacción se lleva a cabo, bajo condiciones más drásticas que aquellas necesarias para las cetonas, el curso total de la reacción puede ser formulado como la hidroestanolisis de la ligadura alquilo-oxígeno<sup>24</sup>. Puesto que la reacción es catalizada por luz o por fuentes de radicales libres, el mecanismo formulado puede ser el siguiente:



Consistente con este esquema, es el hecho de que los benzoatos en los cuales R<sup>•</sup> es un radical relativamente estable (Bencilo, Bencilhidrilo, trifenil metilo, cinamilo) dan mejores rendimientos que aquellos en los que R<sup>•</sup> es menos estable (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Los resultados de ésta investigación se enlistan en la tabla 14

1, 24.

Tabla # 14

Reducción de Benzoatos con hidruro de tri-n-butil  
Estaño

R	Condiciones	% Rendimiento
t-Bu	UV, 80°, 40hr	48
$C_6H_5CH_2$	UV, 80°, 10hr	70
$(C_6H_5)_2CH$	AIBN, 80° 24hr	78
$CH_2=CHCH_2$	UV, 80° 7hr	30
n-Bu	UV, 130°, 50hr	10
sec-BU	UV, 130° 44hr	29
t-Bu	UV, 130° 30hr	61
Ciclohexenil	n-Bu <sub>2</sub> O, 130° 27hr	20
$C_6H_5$	UV, 130° 6.5hr	33
$C_6H_5CH_2$	UV, 130° 3.5hr	77
$C_6H_5CHCH_3$	n-Bu <sub>2</sub> O, 130° 7.5hr	86
$(C_6H_5)_2CH$	n-Bu <sub>2</sub> O, 130° 6.hr	89
$(C_6H_5)_2CH$	UV, 130° 3hr.	80
$(C_6H_5)_3CH$	UV, 130° 2hr.	77
$(C_6H_5)_3CH$	n-Bu <sub>2</sub> O, 130° 5hr.	74
$CH_2=CHCH_2$	UV, 130° 4hr.	39
2-Ciclohexenil	UV, 130° 4.5hr	74
$C_6H_5CH=CHCH_2$	UV, 130° 2.5hr	75

Kupchik y Kiesel<sup>3</sup> investigaron también las reacciones del hidruro de trifenil estaño con ciertos ácidos carboxílicos, obteniéndose el éster correspondiente (ver tabla # 15 ).

TABLA # 15

Reacción de Hidruro de Trifenil Estaño con Ácidos Carboxílicos

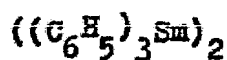
ACIDO	Mol de hidruro/ mol de ácido	% Rendimiento
1-Apocanfencarboxílico	1	Apocanfeno-1-carboxilato de trifenil estaño (78)
1-Apocanfencarboxílico	2	Apocanfeno-1-carboxilato de trifenil estaño (80)
1-Norbornanocarboxílico	1	Norbornano-1-carboxilato de trifenil estaño (78)
1-Tripticenocarboxílico	1	Triptoato de trifenil estaño (84)
1-Tripticenocarboxílico	2	Triptoato de trifenil estaño (88)
Pirrol-2-carboxílico	1	Pirrol-2-carboxilato de trifenil estaño (38)
Pirrol-2-carboxílico	2	Pirrol-2-carboxilato de trifenil estaño (47)
Piridina-2-carboxílico	2	Dipicolinato de difenil estaño (91)

Ferrocencarboxílico	1	Ferrocenoato de trifenil estaño (28)
Ferrocencarboxílico	2	

#### D.- OTROS GRUPOS CARBONILO.

En lo concerniente a la reducción de isocianatos, Lorenz y Becker<sup>25</sup> describieron su reducción con hidruro de trifenil estaño

Cuando se trata el isocianato de fenilo o el isocianato de  $\alpha$ -naftilo con 2 equivalentes de hidruro de trifenil estaño, se produce la correspondiente acilformamida en un 40-50%.



Donde  $\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\alpha$ -naftilo

Mientras que en las reacciones de isocianatos con HLA se produce la correspondiente N-metilamina. Otra ventaja de esta reacción es que no necesita el paso de la -hidrólisis como en el caso de las reacciones con HLA.

## I

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Kuivila, H.G. Synthesis (10) 499 (1970).
- 2.- Kuivila, H.G. and Beumel, O.F. Journal of American Chemical Society 83, 1246 (1961).
- 3.- Kupchik, E.J. and Kiesel, R.J. Journal of Organic Chemistry 31, 456 (1966).
- 4.- Kuivila, H.G. and Walsh, E.J. Journal of American Chemical Society 88, 571 (1966).
- 5.- Walsh, E.J. and Kuivila, H.G. Journal of American Chemical Society 88, 576 (1966).
- 6.- Kupchik, E.J. and Kiesel, R.J. Journal of Organic Chemistry 29, 3690 (1964).
- 7.- Kuivila, H.G. "Advances in Organometallic Chemistry" Vol. I pag 81 Stone and West, Academic Press New York (1964).
- 8.- Vander Kerk, G.J.M.; Noltes, J.G. and Luyten, J. Journal of Applied Chemistry (London) 7, 356 (1957).
- 9.- Kupchik, F.J. and Kiesel, R.J. Journal of Organic Chemistry 29, 764 (1964).
- 10.- Kaplan, L. Journal of American Chemical Society 88, 1833, 4970 (1966).
- 11.- Rust, F.F.; Suebold, F.H. and Vaughan, W.R. Journal of American Chemical Society 70, 3258 (1948).
- 12.- Beckwith, A.L.J. and Evans, G.W. Journal of Chemical Society 130 (1962).
- 13.- Huang, R.L. and Lee, H.H. Journal of Chemical Society 250 (1964).
- 14.- Urry, W.H.; Trecker, D.J. and Hartzler H.P. Journal of Organic Chemistry 29, 1663 (1964).

- 15.- Leusink, A.J.; Budding, H.A. and Marsman, J.W.  
Journal of Organometallic Chemistry 13, 155, 163  
(1968).
- 16.- Quintard, J.P. et Pereyre, M. Bulletin de la Société  
Chimique de France (5), 1950 (1972).
- 17.- Kuivila, H.G. and Beumel, O.F. Journal of American  
Chemical Society 80, 3780 (1958).
- 18.- Leusink, A.J. and Noltes, J.G. Tetrahedron Letters  
(20), 2221 (1966).
- 19.- Pereyre, M. et Valade, J. Bulletin de la Société  
Chimique de France (6), 1928 (1967).
- 20.- Creemers, H.M.J.C. and Noltes, J.G. Rec. Trav.  
Chim. 84, 1589 (1965).
- 21.- Patin, H. et Le Bihan, J.Y. C.R. Acad. Sc. Paris  
Série C 274, (22) 1861 (1972).
- 22.- Patin, H. et Dabard, R. Bulletin de la Société Chi  
mique de France (9) 2764 (1973).
- 23.- Pereyre, M. et Roullier, L. Comptes. Rendus 271 Se  
rie G 271, 1103 (1970).
- 24.- Khoo, L.E. and Lee, H.H. Tetrahedron Letters (41),  
4351 (1968).
- 25.- Lorenz, D.H. and Becker, E.I. Journal of Organic  
Chemistry 28, 1707 (1963).

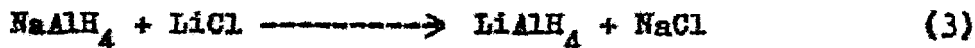
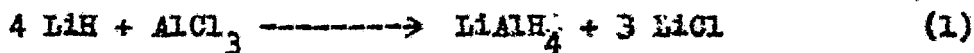


## HIDRURO DE LITIO Y ALUMINIO

### II

#### MÉTODOS DE OBTENCIÓN

El hidruro de litio y aluminio (HLA) se introdujo en 1947 como agente reductor y es preparado por adición gradual de cloruro de aluminio a hidruro de litio en éter<sup>1</sup>.



En solución etérea el hidruro de litio y aluminio existe como agregados de iones de litio, aluminio e hidruro solvatados.

El tratamiento del HLA con alcohol terciario o con azúcares producen un agente reductor estéricamente voluminoso y más selectivo. También se han encontrado útiles las combinaciones del reactivo con

sales metálicas como  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{AlBr}_3$ , notándose además - cambios en la estereoselectividad al hacer la reducción en diferentes disolventes.

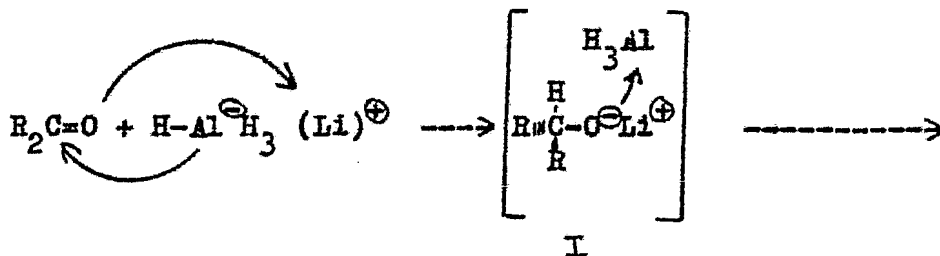
Se han investigado varias modificaciones del HLA como su tratamiento con trifluoruro de boro produciéndose el diborano, el cual ha probado ser versátil en sus reacciones con una variedad de compuestos orgánicos <sup>2,3,4</sup>.

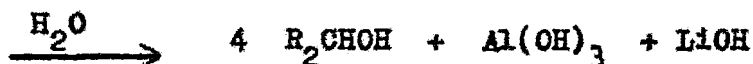
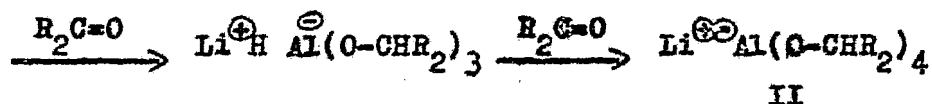
## GRUPOS FUNCIONALES ANALIZADOS

### A.- Reducción de Cetonas y Aldehídos.

#### A.1.- Reducción con HLA

El primer paso <sup>5</sup> en la reacción con una cetona es la transferencia de un ión hidruro para dar el complejo (I). Si éste tiene tres átomos de hidrógeno más disponibles, puede reaccionar con tres moles de cetona para dar el alcoholato (II) el cual al descomponerse con agua produce : el alcohol secundario, el hidróxido de aluminio y el hidróxido de litio.





Debido a su bajo peso molecular y a que una mol reduce cuatro moles de aldehído o una cetona, el HLA tiene una proporción muy favorable de capacidad reductora de masa.

Dauben y colaboradores<sup>5</sup> al reducir la mentona con HLA y Borohidruro de Sodio (BHS) obtuvieron dos isómeros de mentol en diferentes proporciones postulando que existen dos interpretaciones estereoquímicas de estos resultados (Tabla # 1) :

Tabla # 1

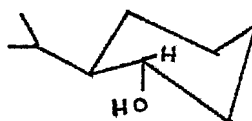
Proporción de Isómeros formados en la Reducción de  
Cetonas con HLA y BHS

Reactivo	Mentona		4-metil ciclo- hexanona		2-metil ciclo- hexanona	
	mentol %	neo- mentol %	trans %	cis %	trans %	cis %
HLA	71	29	81	19	82	18
BHS en metanol	49	51	75	25	69	31
BHS en piridina	-	-	60	40	56	44

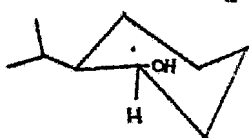
- 1) Postulado Estérico.- Implica un ataque competitivo del lado favorecido (no impedido) sobre uno no favorecido (impedido), al cual le llamaron "Steric Approach Control" (SAC).
- 2) Consideración Energética.- Postula que el isómero producido va a depender de la estabilidad relativa de los productos posibles una vez que el complejo se ha formado, y al cual le llamaron "Product Development Control" (PDC) .



III



IV



V

En III el grupo isopropilo ocupa una posición tal que pone de igual forma al carbono del carbonilo - muy cerca de cada lado de la molécula haciendo así más favorable el ataque por un reactivo pequeño por cualquiera de los dos lados. Los resultados de la reducción con HLA muestran que un acercamiento axial resultante en la introducción de un átomo el hidrógeno en una posición axial y la formación de un grupo hidroxilo ecuatorial IV es la reacción favorecida. Siendo éste principalmente un ejemplo de PDC.

Cuando la mentona se redujo con BHS (un reactivo al parecer estereoquímicamente más selectivo) se forma el neomentol V (el grupo hidroxilo axial) en mayor cantidad indicando que el acercamiento ecuatorial

es el más importante, siendo esto debido al SAC, por el gran tamaño del BHS.

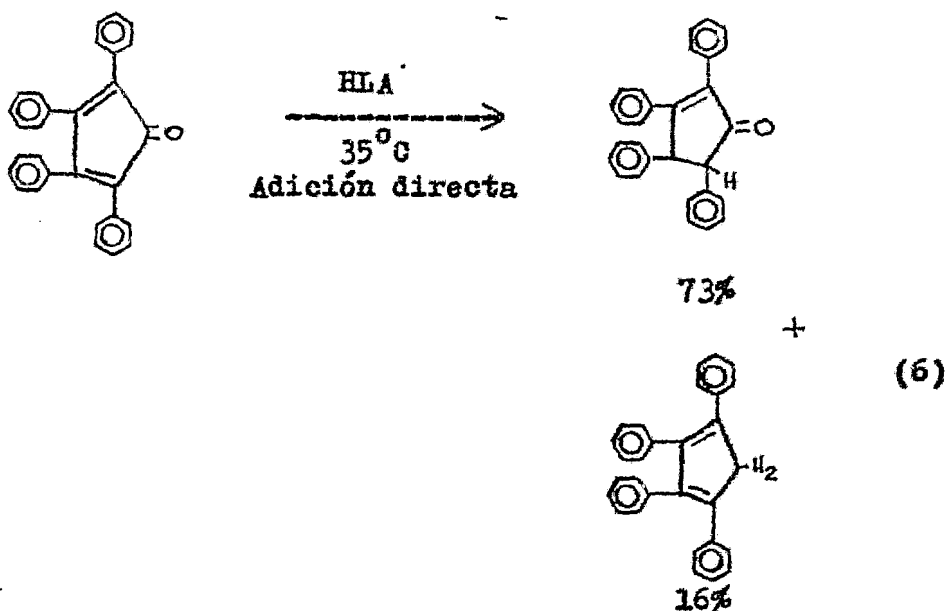
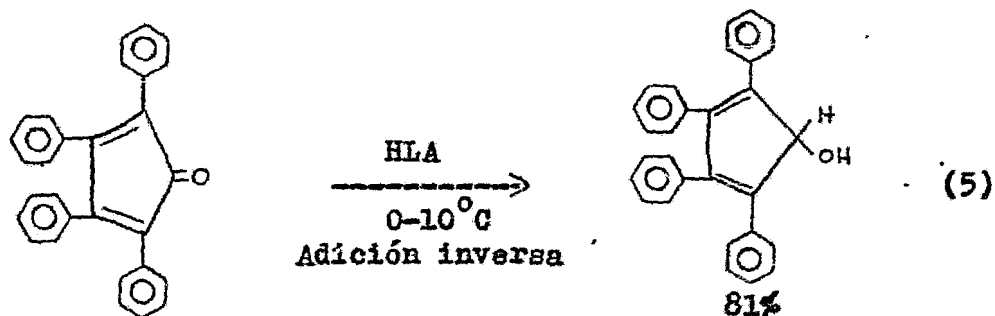
También se hizo la reducción con los mismos reactivos de la 2,3, y 4-metil ciclohexanonas (tabla #2) dando las mismas explicaciones para los resultados obtenidos; haciendo de la misma forma la comparación con la mezcla en equilibrio.

Tabla # 2

Proporción de Isómeros de los metilciclo hexanoles

Compuesto	% trans con HLA	% trans en el equilibrio.
2-Metilciclo hexanol	70	85
3-Metilciclo hexanol	13	-
4-Metilciclo hexanol	84	71

Sonntang y colaboradores <sup>7</sup> realizaron un estudio completo sobre la reducción de la tetraciclona utilizando varios agentes reductores, siendo los resultados al emplear HLA los siguientes:



Schuster y colaboradores<sup>8</sup> describieron la reducción de la tropona con HLA bajo diferentes condiciones de reacción obteniendo la 3,5-cicloheptadien-1-ona (VI) y el 3,5-cicloheptadien-1-ol (VII) (tabla # 5)

Tabla 5

## Reducción de Tropone con HLA y BHS

equiv.HLA/ mol tropone	medio de reacción	rendimiento de cetona alcohol	
		VI	VII
3.5 (HLA)	Agua; AD	60	40
7.0 (HLA)	cloruro de amonio en solu- ción acuosa saturada; AD	45	55
8.0 (HLA)	cloruro de amonio en solu- ción acuosa saturada; AD	13	87
3.0 (HLA)	sulfato de sodio hidrata- do AD	53	47
4.0 (HLA)	sulfato de sodio hidrata- do AD	40	60
1.0 (HLA)	sulfato de sodio hidrata- do AD	40	60
3.0 (HLA)	ácido acético glacial; AI	90	10
2.0 (HLA)	ácido acético glacial; AI	90	10
1.0 (HLA)	ácido acético glacial; AI	90	10
4.0 (HLA)	ácido acético glacial - acuoso al 50%; AI	90	10
3.0 (HLA)	hidróxido de sodio acu- so al 20%; AI	78	22
2.0 (HLA)	hidróxido de sodio acu- so al 20%; AI	77	23
3.0 (HLA)	ácido sulfúrico acuoso al 5%; AI	62	38
3.0 (HLA)	ácido sulfúrico acuoso al 3%; AI	85	15

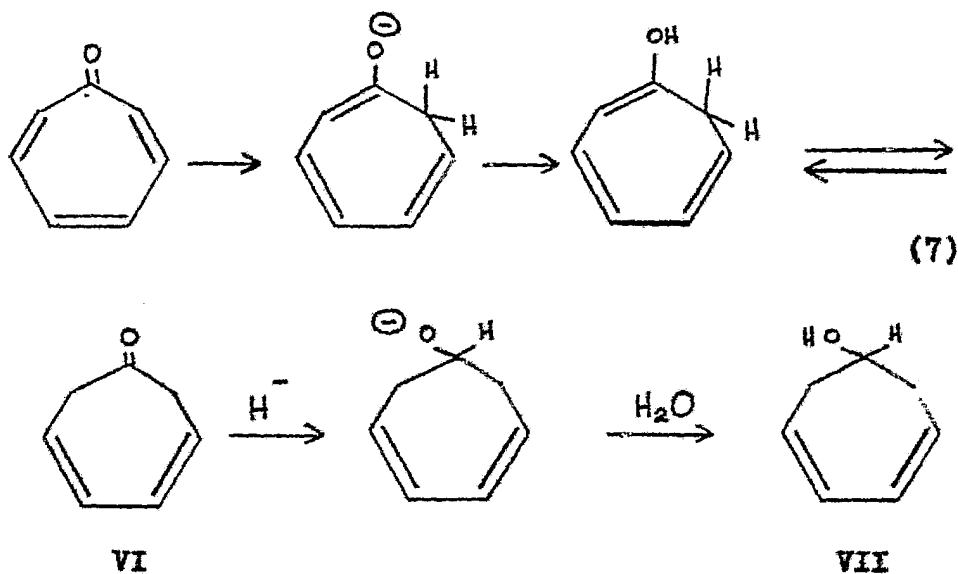


1.0 (HLA)	ácido sulfúrico acuoso al 3%; AI	83	17
3.0 (HLA)	ácido sulfúrico acuoso al 1%; AI	75	25
3.0 (BHS) <sup>a</sup>	agua; AD	2	98
4.0 (BHS) <sup>b</sup>	ácido acético acuoso ; AD	2	98
3.0 (BHS) <sup>b</sup>	ácido acético acuoso ;AD	2	98

AI=adición inversa; AD=adición directa; <sup>a</sup>en metanol absoluto; <sup>b</sup>metanol acuoso al 85%.

Los resultados demostraron que el rendimiento de las cetona VI dependió grandemente del medio de reacción y de la forma de adición del hidruro.

Cuando el hidruro se agregó lentamente a la mezcla (agitando rápidamente) de tropona en ácido acético glacial o acuoso, la relación de los compuestos VI: VII fué 10 : 1 y además fué independiente del número de equivalente de hidruro empleado. Aun con gran exceso de HLA, el producto principal fué la cetona VI indicando estos resultados que al alcohol VII se formo predominantemente durante al paso de la hidrólisis.



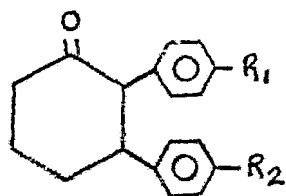
Aromugam y Shenbagamurthi<sup>9</sup> en 1972 realizaron un estudio de la reducción de 2,3-diarilciclohexanonas, obteniendo una mezcla de ciclohexanoles epiméricos (Tabla # 6).

Tabla # 6

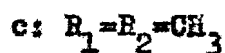
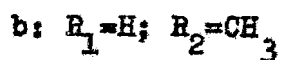
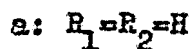
Reducción de Ciclohexanonas con Hidruro de Litio y Aluminio.

Compuesto	% de ecuatorial	ciclohexanol axial
VIII <sub>a</sub>	60	40
VIII <sub>b</sub>	63	37
VIII <sub>c</sub>	59	41

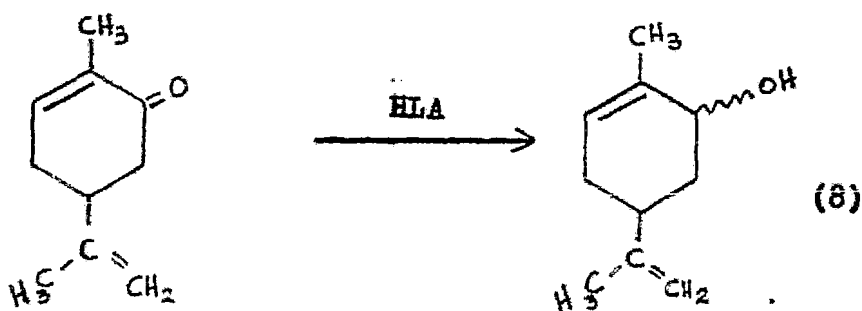
en donde la cetona tiene la siguiente estructura:



VIII

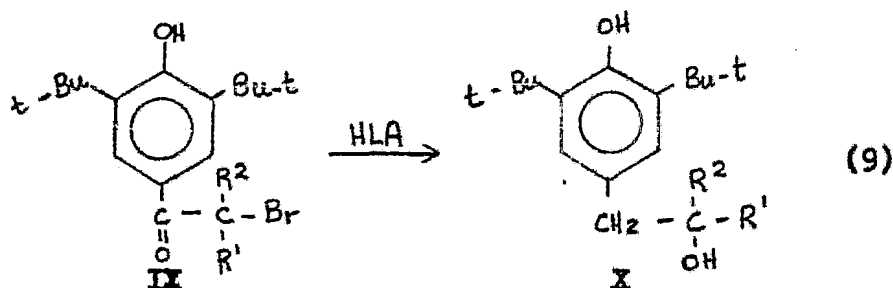


En 1953, Lloyd y Read<sup>10</sup> en comunicaciones al editor informaron que la reducción de la carvona con HLA produjo una mezcla de (+)-cis y (+)-trans carveoles con rendimientos casi cuantitativos.



Con respecto a la reducción de 1-bromo al - quil-4'-hidroxi-3',5'-di-ter-butilfenilcetonas ( $IX_{a-g}$ )

con HLA Ershov y Voled'kin<sup>11</sup> obtuvieron los 1-alquil-2-(4-hidroxi-3,5-diter-butilfenil)etanos ( $X_{a-g}$ )



a:  $R^1=R^2=H$

b:  $R^1=H; R^2=Me$

c:  $R^1=H; R^2=Et$

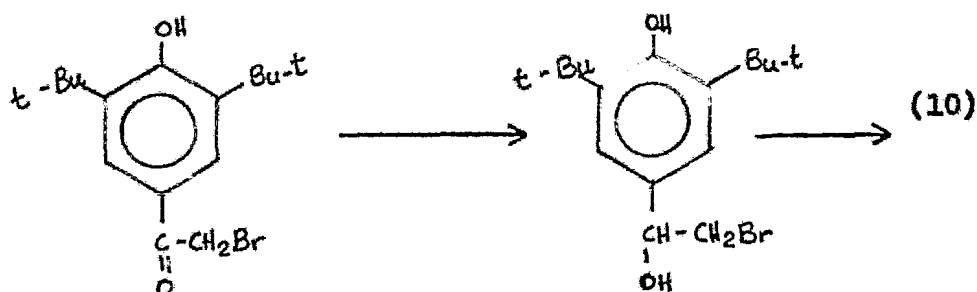
d:  $R^1=H; R^2=n\text{-propilo}$

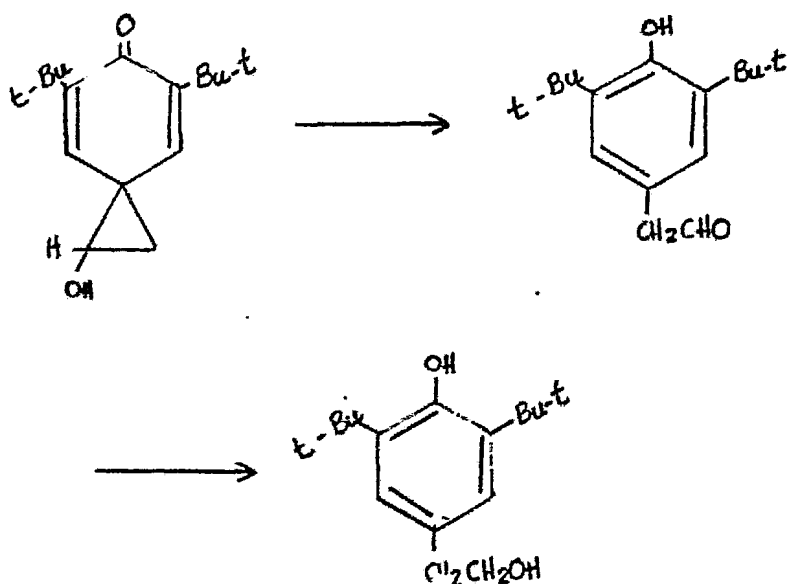
e:  $R^1=H; R^2=i\text{-propilo}$

f:  $R^1=H; R^2=fenilo$

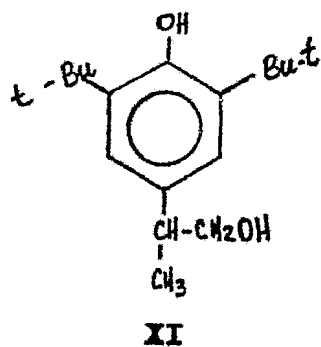
g:  $R^1=R^2=Me$

Sin embargo Schwartz y Flor<sup>12</sup> estudiaron el mecanismo de la reducción de la 2-bromo-4'-hidroxi-3', 5'-di-ter-butilacetofenona ( $IX_a$ ) con  $LiAlD_4$  encontrando que el mecanismo seguía el siguiente camino:

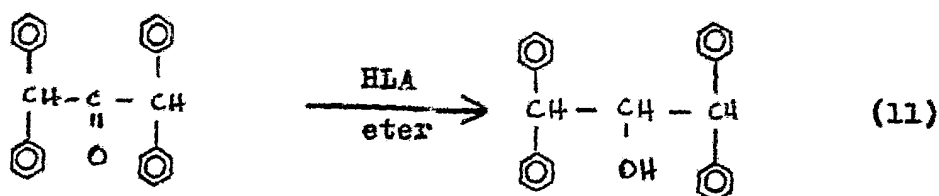




Lo cual indica que la formación de  $X_{b-g}$  de los experimentos de Ershov y Volod'kin son incorrectos ya que por ejemplo en el caso de  $IX_b$  debe formarse el 2-metil-2-(4-hidroxi-3,5-diter-butilfenil) etanol **XI**



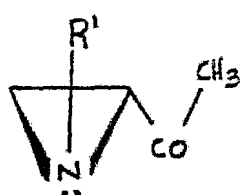
Por otra parte en los estudios realizados sobre la reducción de la tetrafenilacetona, Dean<sup>13</sup> describió que solamente el HLA reducía al grupo carbonilo sin la ruptura de la molécula como sucedía cuando se empleaba la reducción de Wolff-Kishner con la modificación de Huang Minlon en la que se obtenía el difenilmetano.



Con respecto a la reducción de aziridinilcetonas con HLA Pierre y Handel<sup>14</sup> demostraron que las  $\beta$ -aziridinil metil cetonas no sustituidas en (XII) o las *cis*-sustituidas (XIII) producían el alcohol *cis* aziridinile en una proporción mayor al 95%. Por otra parte, cetonas  $\beta$ -*trans* sustituidas XIV dieron una mezcla diastereoisomérica de los correspondientes alcoholes.

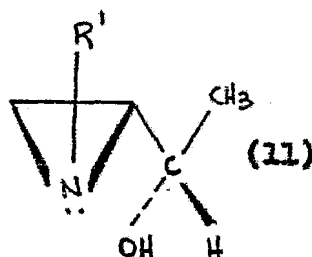
Esta última reacción es selectiva, siendo su estereoselectividad dependiente de la temperatura. Más aún, en cada caso, las cetonas XII y XIII reaccionan

más fácilmente que las cetonas XIV.

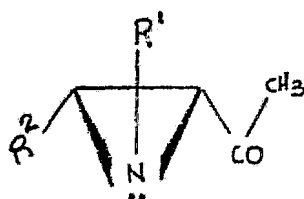


XIII

donde  $R^1 = t\text{-butilo}$

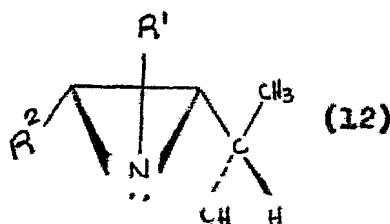


(11)

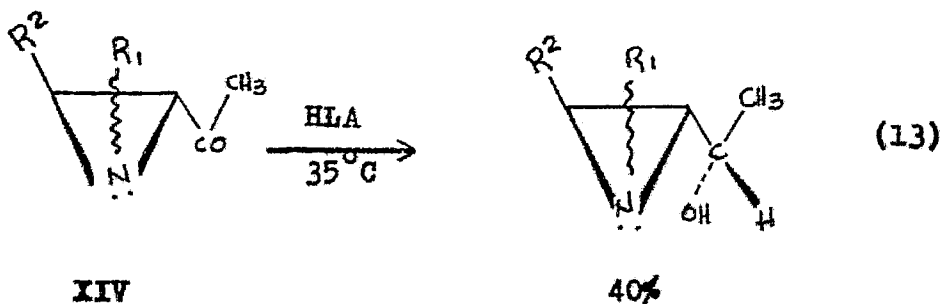


XIII

donde  $R^1 = \text{metilo}$  y  $R^2 = t\text{-butilo}$

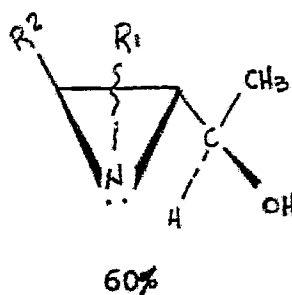


(12)



XIV

donde  $R^1$  = metilo y  $R^2$  = t-butilo



Con respecto a la reducción con HLA de  $\beta$ -dicetonas se ha encontrado<sup>15</sup> que se obtienen los productos de eliminación así como los 1,3-dioles esperados.

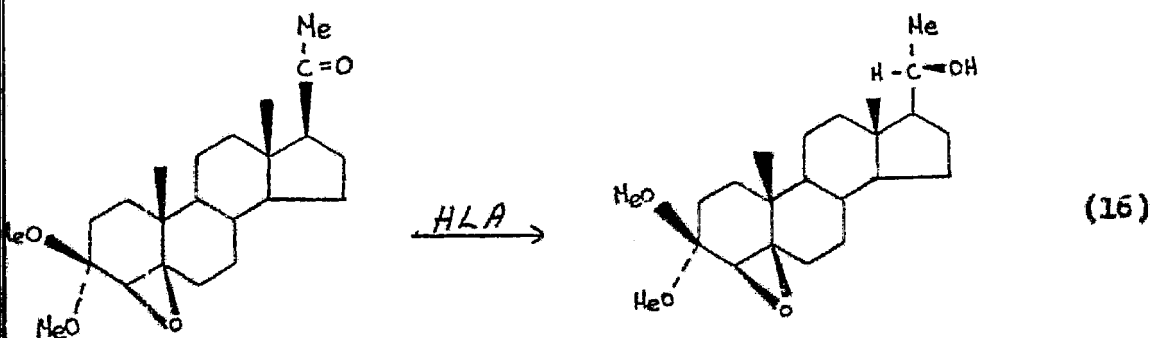
Así, Frankenfeld y Tyler<sup>16</sup> examinaron las reducciones de la acetil acetona y la 2,4-hexanodiona con HLA encontrando que los productos de eliminación los alcoholes insaturados eran exclusivamente trans y que el rendimiento de estos dependía del contenido de enol que





En el caso de la reducción de cetonas esteroideas con HLA se ha encontrado que se producen como productos principales los compuestos hidroxí correspondientes.

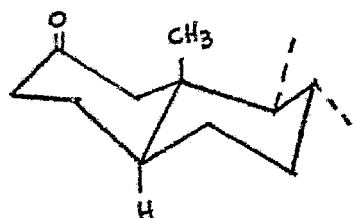
Así, Collins y Hobbs<sup>17</sup> hicieron la reducción de la 4- $\beta$ ,5-epoxi-5 $\beta$ -pregnan-3,3-dimetoxi-20-ona obteniendo el alcohol correspondiente sin que se redujera el grupo epoxi.



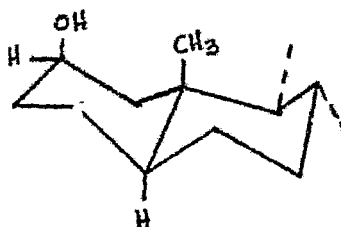
Romo y colaboradores<sup>18</sup> informaron que el tratamiento del acetato de 7,16-halo pregnandien-3 $\beta$ -ol-20-ona con HLA producía los correspondientes 20- $\beta$ -hidroxí compuestos.

Sin embargo Shapiro<sup>19</sup> mostro que el caso de la  $\Delta^{16}$ -pregnen-20-ona obtenía el compuesto 20- $\alpha$ -hidroxí correspondiente con este mismo hidruro. Tratando el acetato de 5,16-pregndien-3- $\beta$ -ol-20-ona en THF encontraron que el producto principal era el 5,16-pregndien-3- $\beta$ -20- $\alpha$ -diol con 50% de rendimiento.

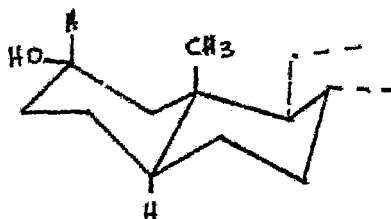
Con respecto a la estereoquímica de la reducción de cetonas esteroideas Dauben y colaboradores<sup>20</sup> hicieron un estudio de la reducción de la 2-colestanona y la 3- $\beta$ -ol-7-colestanona con HLA y BHS. En el caso de la 2-colestanona encontraron que la composición isomérica de los dos colestanoles epiméricos era:



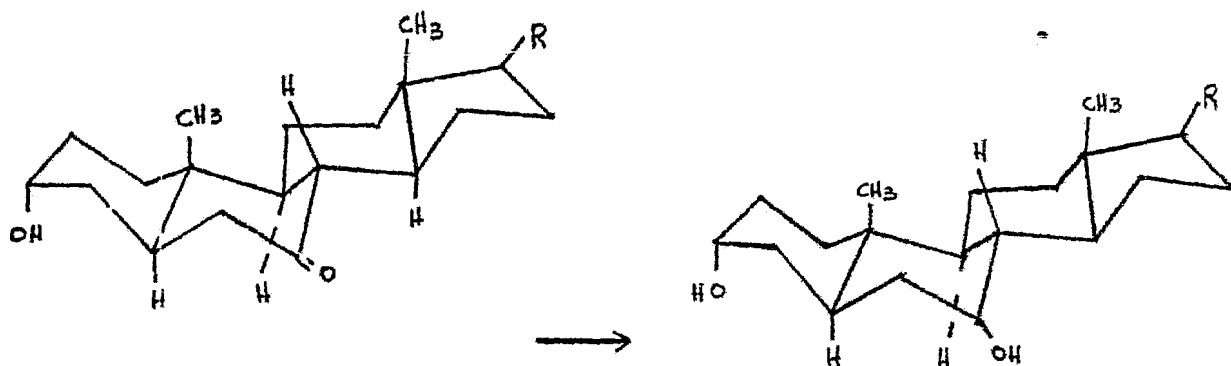
2-colestanona



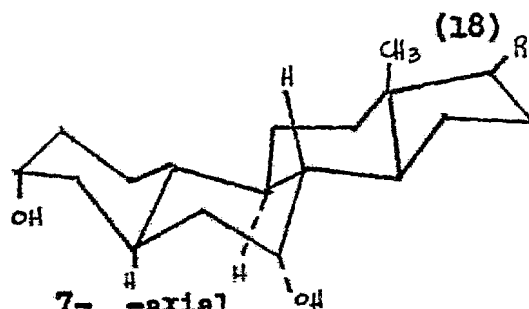
isómero 2- -axial  
HLA eter 52%  
BHS metanol 71% (17)



isómero 2- -ecuatorial  
HLA eter 37%  
BHS metanol 16%



7- -ecuatorial  
 HLA eter 45%  
 BHS metanol 27%



7- -axial  
 HLA eter 55%  
 BHS metanol 73%

Explicándose los resultados en terminos de SAC y PDC de los cuales anteriormente se dió su definición ( página No.55 )

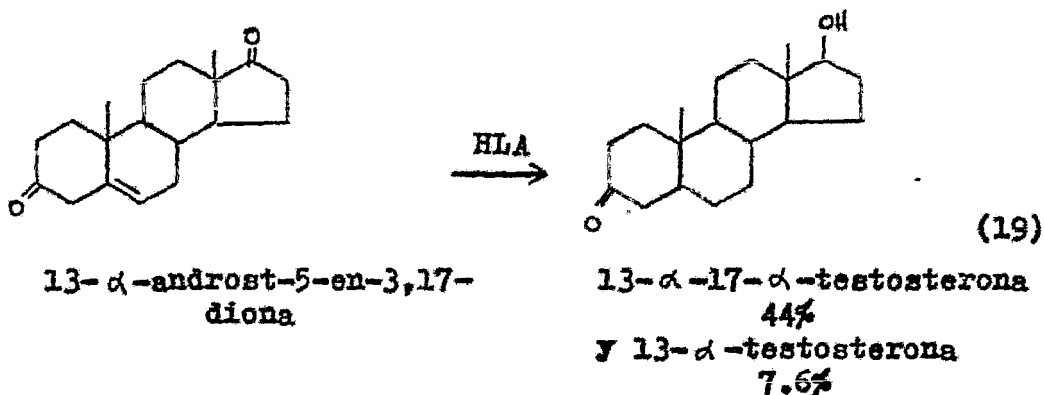
En la siguiente tabla se dan los resultados de la reducción de la colestanona con el grupo carbonilo en difernetes posiciones:

TABLA # 7

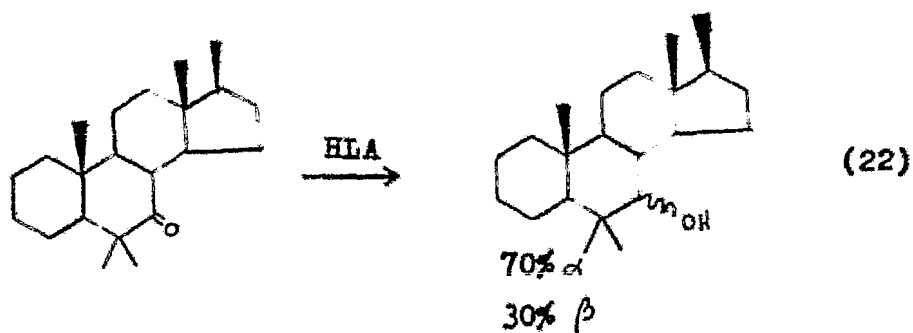
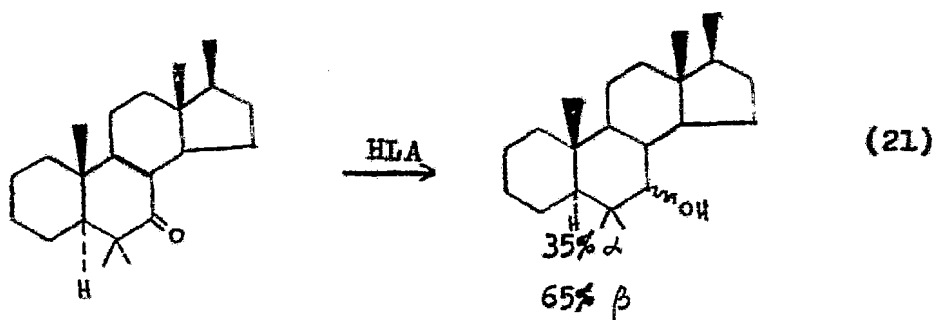
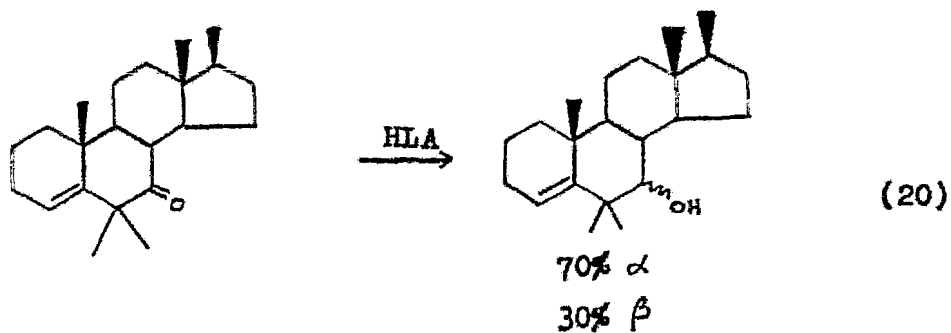
## Reducción de Colestanonas con HLA

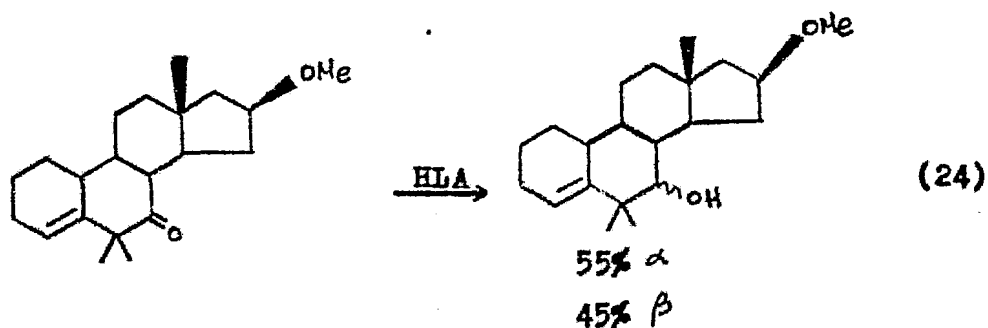
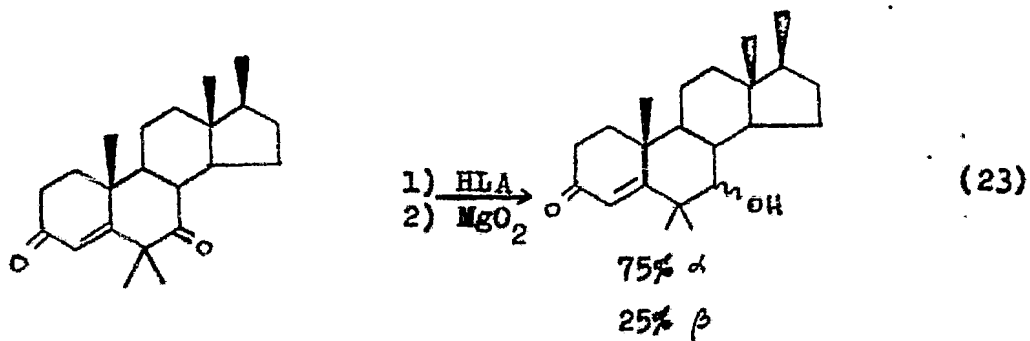
Posición del carbonilo	Producto %	
	$\alpha$	$\beta$
2	37	52
3	10	90
4	7	90
6	6	94
7	55	45
11	0	100
12	50	...

Otra reducción que se explica<sup>21</sup> también en terminos de SAC y FDC es la de los 17-ceto-C/D trans esteroides en la que se produce el alcohol 17- $\alpha$ , mientras que en una reducción similar también con HLA de la 17-ceto\_C/D cis esteroides (ya sea 13- $\beta$ , 14- $\beta$  ó 13- $\alpha$ , 14- $\alpha$ ) se obtiene el 17- $\beta$ -ol.



Lederer y colaboradores<sup>22</sup> describieron la reducción de cetonas insaturadas con HLA en éter en la que se obtuvieron los alcoholes  $\alpha$  y  $\beta$  correspondientes explicando estos resultados en términos de SAC y PDC.





#### A.2.- Con HLA mezclado con Halogenuro de Aluminio.

El hidruro mezclado, preparado de cantidades equimoleculares de cloruro de aluminio<sup>23</sup> e hidruro de litio y aluminio, se ha encontrado que es efectivo como promotor de reacciones de hidrogenólisis. Ciertas cetonas aromáticas han sido reducidas en altos rendimientos a los correspondientes hidrocarburos. Otros métodos como Clemmensen, Wolff-Kishner, Paladio-Hidrógeno se consideran obsoletos por la pequeña escala de

reducción de diaril y alquilaril cetonas. Sin embargo las dialquil cetonas son reducidas solamente al paso de alcoholes.

Nystrom y Berger<sup>24</sup> describieron que la capacidad de hidrogenólisis de aril y alquil aril cetonas con HLA-AlCl<sub>3</sub> variaba con las condiciones experimentales y con la naturaleza del compuesto orgánico. Algunas cetonas, por ejemplo, eran reducidas a los alcoholes correspondientes bajo condiciones moderadas, mientras que otras formaban el hidrocarburo deseado.

Los diferentes métodos desarrollados para la hidrogenólisis fueron los siguientes:

**Método I:** Después de la adición de 1 a 2 moles de cetona en éter a una solución de una mol de HLA se adiciona una solución etérea de una mol de AlCl<sub>3</sub>.

**Método II:** Una solución etérea de una mol de cetona es introducida dentro del agente, preparado por la adición de una mol de AlCl<sub>3</sub> en éter a una solución de una mol de HLA.

**Método III:** Una mezcla equimolecular de cetona y AlCl<sub>3</sub>



en éter es adicionada al agente hecho por la introducción de una solución de una mol de  $\text{AlCl}_3$  a una mol de HLA en éter.

El poder reductivo al parecer se incrementó del método I al III. Por ejemplo la 2,5-dimetil acetofenona dió un 10% de 1,4-dimetil-2-etil benceno por el método I, un 52% por el método II y un 82% por el método III, también tanto la 2,4'-dicloro benzofenona como la i-acetonaftona dieron predominantemente los respectivos alcoholes por el método II, pero por el método III dieron los hidrocarburos deseados.

La presencia de un grupo activante en la cetona, facilita la hidrogenólisis como se demostró en la conversión de p-dimetil amino acetofenona a p-dimetilamino etil benceno en un 84% ( Ver Tabla # 8)

Tabla # 8

Reducción de Diaril y Alquil Aril Cetonas con HLA- $\text{AlCl}_3$				
Compuesto	Producto	Rend. %	Método	Relación Molar <sup>a</sup>
Benzofenona	Difenil metano	92	I	1.0
Benzofenona	Difenil metano	65	II	2.0
Benzofenona	Difenil metano	59	II <sup>b</sup>	2.0 <sup>b</sup>
Benzofenona	Difenil metano	43	II <sup>c</sup>	2.0 <sup>c</sup>

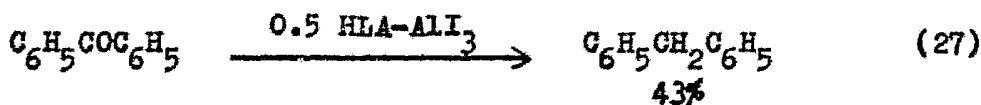
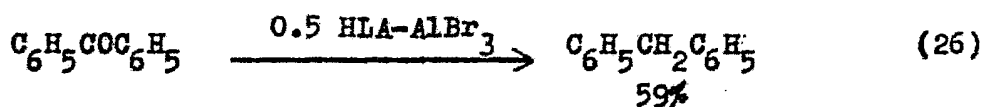
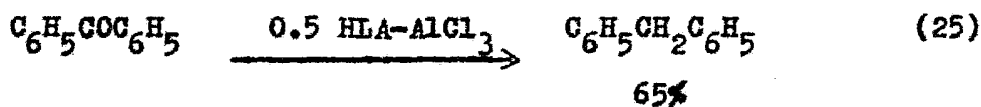
4,4'-dimetil ben zofenona	Bis-(p-metilfe nil) metano	89	II	1.3
4,4'-dimetoxi benzofenona	Bis-(p-metoxi- fenil)metano	92	II	0.7
4,4'-dicloro ben zofenona	Bis-(p-clorofe nil) metano	83	II	0.7
2,4'-dicloro ben zofenona	2,4'dicloro ben zhidrol	70	II	1.0
2,4'-dicloro ben zofenona	2,4'diclorodefe nil metano	82	III	1.0
1-acetonaftona	1-naftilmetil carbinol	80	II	1.0
1-acetonaftona	1-etilnaftaleno	90	III	1.0
2-acetonaftona	2-naftilmetil carbinol	70	III	1.0
fenil-2-tienilce- tona	2-benciltiofeno	94	II	1.0
acetofenona	metilfenil carbi nol	91	I	1.0
acetofenona	metilfenil carbi nol	93	II	1.3
acetofenona	etilbenceno	25	III	1.3
fenil etilcetona	n-propil cetona	24	III	1.3
p-metil acetofe- nona	p-etil tolueno	19	II	1.0
p-dimetilamino acetofenona	p-dimetilamino e til benceno	84	II	1.0

2,4-dimetil aceto fenona	2,4-dimetiletil benceno	96	I	1.0
2,4-dimetil aceto fenona	2,4-dimetiletil benceno	90	II	1.0
2,5-dimetil aceto fenona	1,4-dimetil-2- etilbenceno	11	I	1.0
2,5-dimetil aceto fenona	1,4-dimetil-2- etil benceno	52	II	1.0
2,5-dimetil aceto fenona	1,4-dimetil-2- etil benceno	82	III	1.0
3,4-dimetil aceto fenona	1,2-dimetil-4- etil benceno	53	II	1.0
3,4-dimetil aceto fenona	1,2-dimetil-4- etil benceno	75	III	1.0
1-indanona	indano	45	II	1.0
$\alpha$ -tetralona	tetralina	68	II	1.0
$\alpha$ -tetralona	tetralina	85	III	1.0

<sup>a</sup>Relación molar= mol de cetona/mol de hidruro <sup>b</sup> la cetona se redujo con HLA-AlBr<sub>3</sub> <sup>c</sup> la cetona se redujo con HLA-AlI<sub>3</sub>

También estudiaron el efecto en la reducción al variar el halógeno en el halogenuro de aluminio bajo diferentes condiciones de reacción encontrando que

con el que mejores resultados se obtenían era con el cloruro de aluminio, ya que con el bromuro o yoduro de aluminio el rendimiento disminuyó.



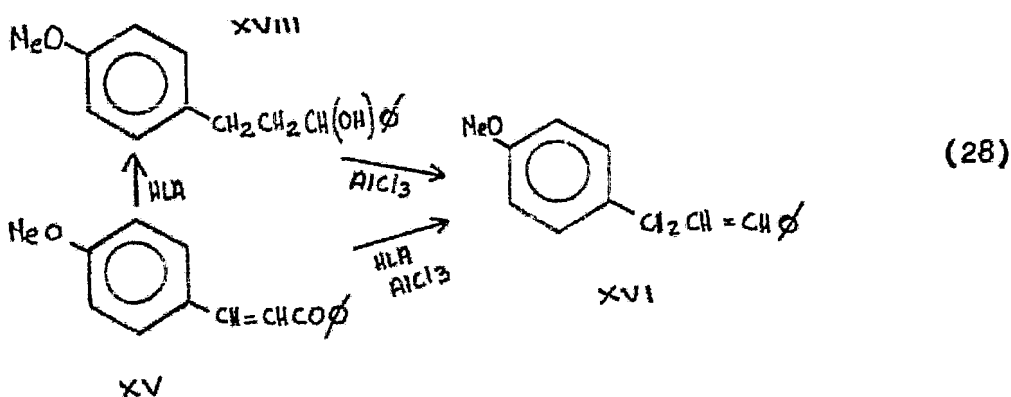
Las reacciones del HLA-AlCl<sub>3</sub> con varios compuestos carbonilo, revelan que la facilidad de reducción del grupo carbonilo en aril y alquilaril cetonas es determinado por el grupo o grupos presentes en el anillo aromático adyacente. Así, Blackwell<sup>25</sup> en su trabajo desarrollado encontró que al tener en el anillo aromático sustituyentes halógenos los rendimientos eran muy altos, además que las reducciones se realizaban sin dificultad (ver Tabla # 9)

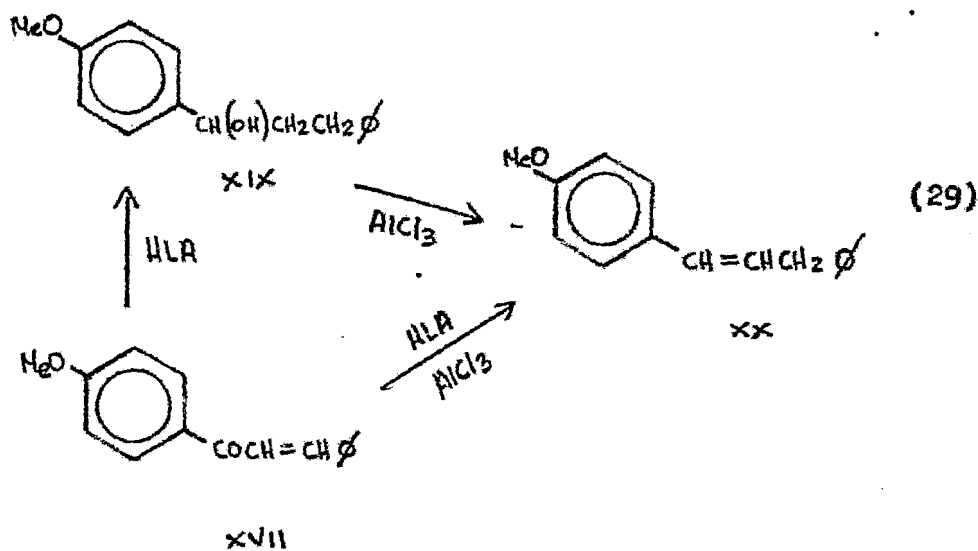
Tabla # 9

Difenil metanos preparados a partir de benzofenonas  
sustituídas con  $\text{HLa-AlCl}_3$

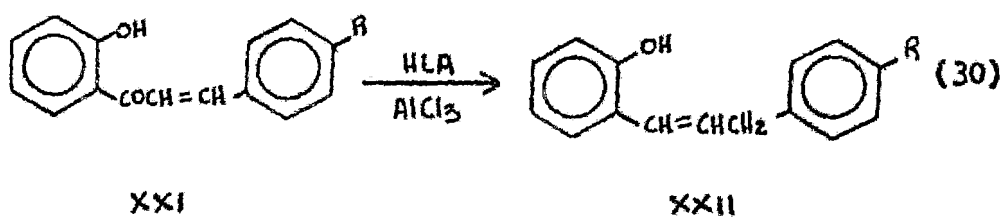
Compuesto	Producto	Rendimiento
Benzofenona	Difenil metano	%
2-cloro	2-cloro	89
3-cloro	3-cloro	90
4-cloro	4-cloro	90
2-bromo	2-bromo	91
3-bromo	3-bromo	90
4-bromo	4-bromo	90
2-yodo	2-yodo	90
3-yodo	3-yodo	89
4-yodo	4-yodo	88
2-flúor	2-flúor	90
3-flúor	3-flúor	90
4'-cloro-3-metoxi	4'-cloro-3-metoxi	88
2-bromo-4'-cloro	2-bromo-4'-cloro	90
3-bromo-4'-cloro	3-bromo-4'-cloro	90
4-cloro-2'-yodo	4-cloro-2'-yodo	88
4-cloro-3'-yodo	4-cloro-3'-yodo	89
4-cloro-4'-yodo	4-cloro-4'-yodo	89
4-cloro-2'-flúor	4-cloro-2'-flúor	90

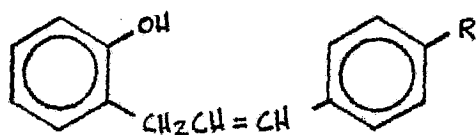
Bokadia<sup>26</sup> y colaboradores hicieron un estudio sobre la reducción de chalconas con HLA-AlCl<sub>3</sub> y el hidruro solo obteniendo los resultados siguientes: con HLA-AlCl<sub>3</sub> la chalcona produjo un 65% de trans-1,3-difenil propeno, la 4-metoxichalcona (XV) dió 44% de trans-3-p-metoxifenil-1-fenilpropeno (XVI), la 4'-metoxichalcona (XVII) se redujo a la olefina trans-1-p-metoxifenil-1-propeno en un 65%. Con el HLA es conocido que la 4- y 4'-metoxichalconas son reducidas a los alcoholes saturados (XVIII) y (XIX), estos forman las olefinas (XVI) y (IX) cuando se calientan con cloruro de aluminio en éter. De aquí que se considere que el curso de la reacción entre las chalconas y el agente reductor mezclado es la reducción al alcohol saturado seguido de una deshidratación a la olefina.





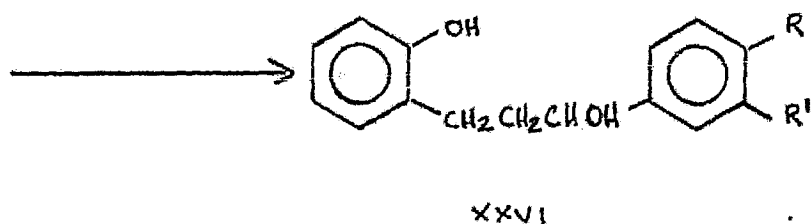
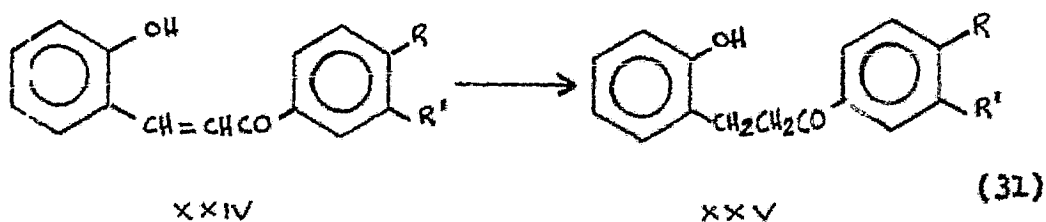
La reducción de 2'-hidroxichalcona (XXI; R=H) en THF con HLA- $\text{AlCl}_3$  dió 46% de 1-o-hidroxifenil-3-fenil-1-propeno (XXII; R=H); la 2'-hidroxi-4-metoxichalcona (XXI; R=OMe) dió 76% de 3-o-hidroxifenil-1-p-metoxifenil-1-propeno (XXIII) y 8% del correspondiente isómero (XXII; R=OMe).



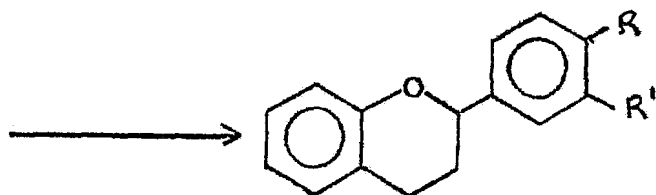


XXIII

La reducción con  $\text{HLA-AlCl}_3$  de 2-hidroxichalconas sigue un curso diferente, la 2-hidroxichalcona (XXIV;  $\text{R}=\text{R}'=\text{H}$ ) y 2-hidroxi-4'-metoxichalcona (XXIV;  $\text{R}=\text{OMe}$ ,  $\text{R}'=\text{H}$ ) dieron las correspondientes propanonas (XXV) con los propanoles (XXVI), la 2-hidroxi-4'-metoxichalcona (XXVI;  $\text{R}=\text{OMe}$ ,  $\text{R}'=\text{H}$ ), también produce 30% de 4'-metoxiflavona (XXVII;  $\text{R}=\text{OMe}$ ,  $\text{R}'=\text{H}$ ).



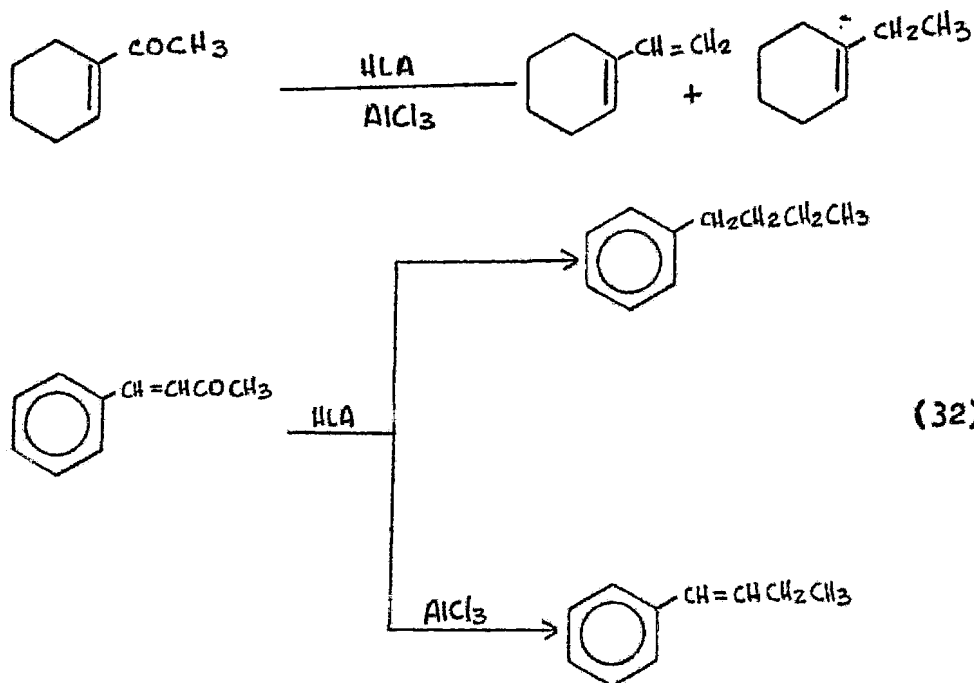




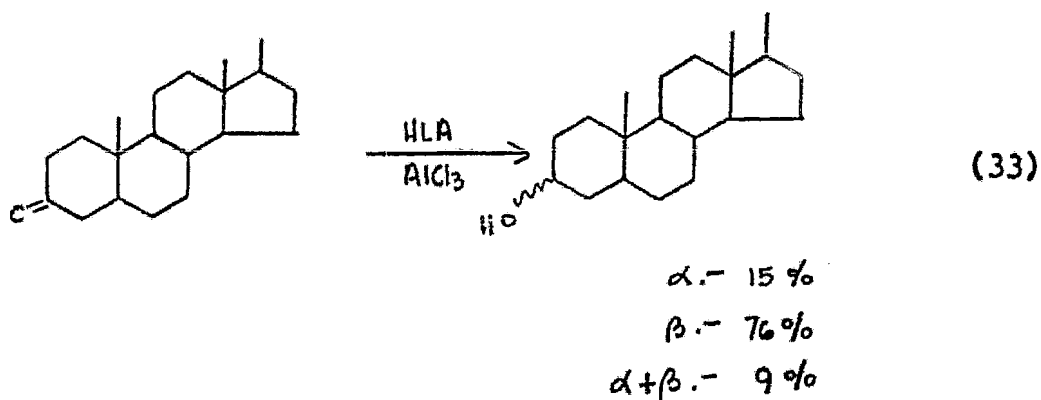
XXVII

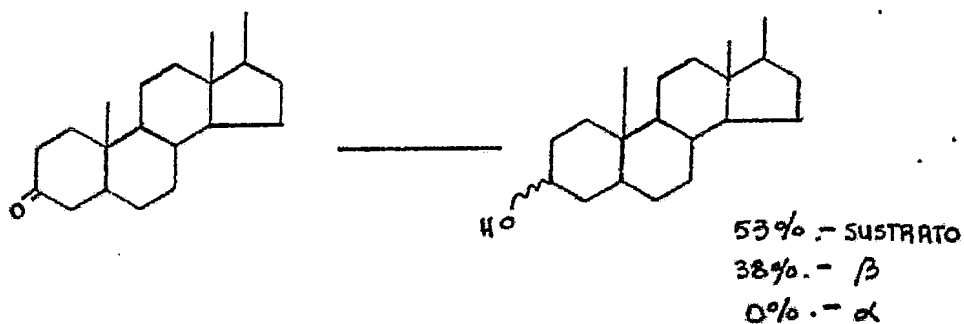
Cuando la cantidad de HLA se incrementó a 4 moles y la cantidad de cloruro de aluminio a 22 moles resultó una preparación conveniente de flavonas. Con un tiempo de reacción de 30 min. la 2-hidroxichalcona (XXIV; R=R'=H) dió 17% de flavona (XXVII; R=R'=H); la 2-hidroxi-4'-metoxichalcona (XXIV; R=OMe, R'=H) dió 84% de 4'-metoxiflavona XXVII; R=OMe, R'=H) y la 2-hidroxi-3',4'-dimetoxichalcona (XXIV; R=R'=OMe) dió 51% de 3',4'-dimetoxiflavona (XXVII; R=R'=OMe).

En el caso de cetonas  $\alpha, \beta$ -insaturadas Broome y colaboradores<sup>27</sup> describieron la reducción de la benciliden acetona y el 1-acetilciclohexeno con el HLA-AlCl<sub>3</sub> obteniendo los siguientes productos.

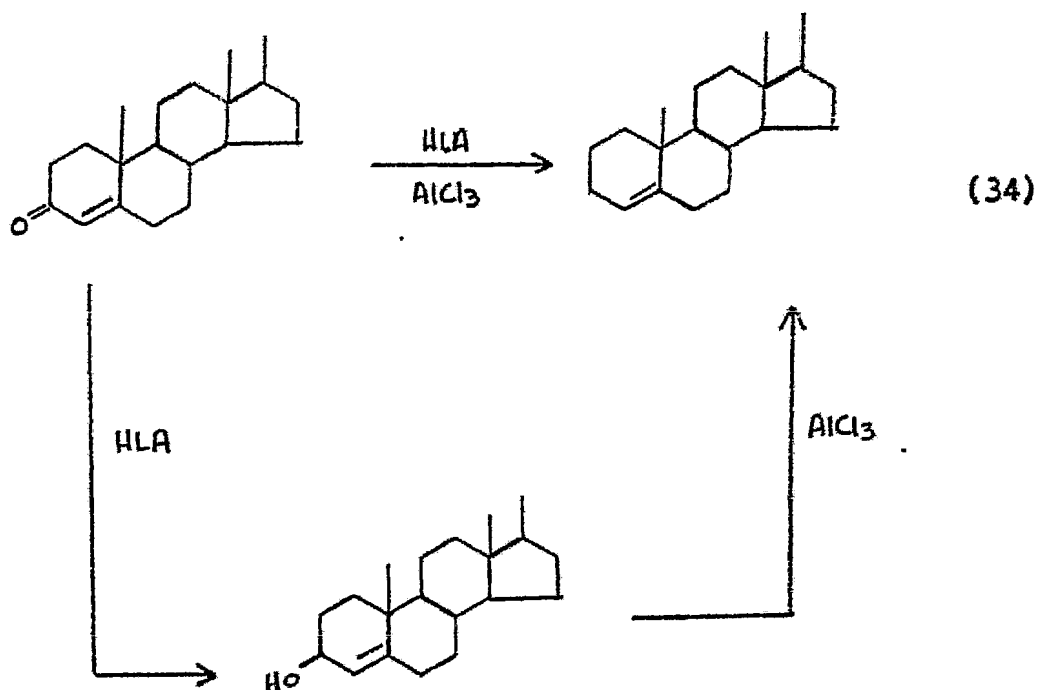


En el caso de la reducción de cetonas esteroi-  
dales con HLA- $\text{AlCl}_3$  Richer y Eliel<sup>28</sup> hicieron la reducción  
de la 3-colestanona obteniendo en mayor proporción el  $\beta$   
alcohol correspondiente:

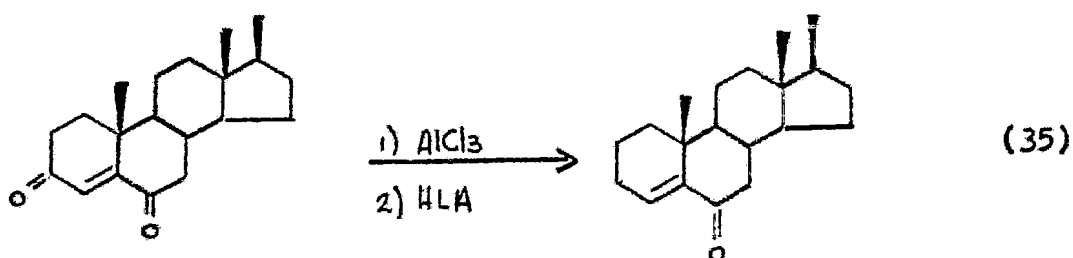




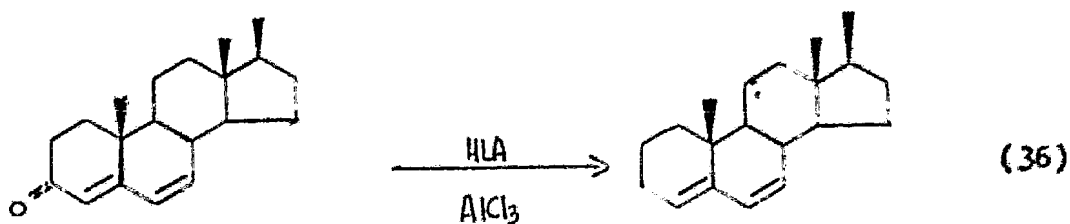
Broome<sup>27</sup> confirmó que el HLA- $\text{AlCl}_3$  reduce el grupo carbonilo de una cetona  $\alpha, \beta$ -insaturada a un grupo metileno como en la 4-colesten-3-ona que obtiene el 4-colestenol



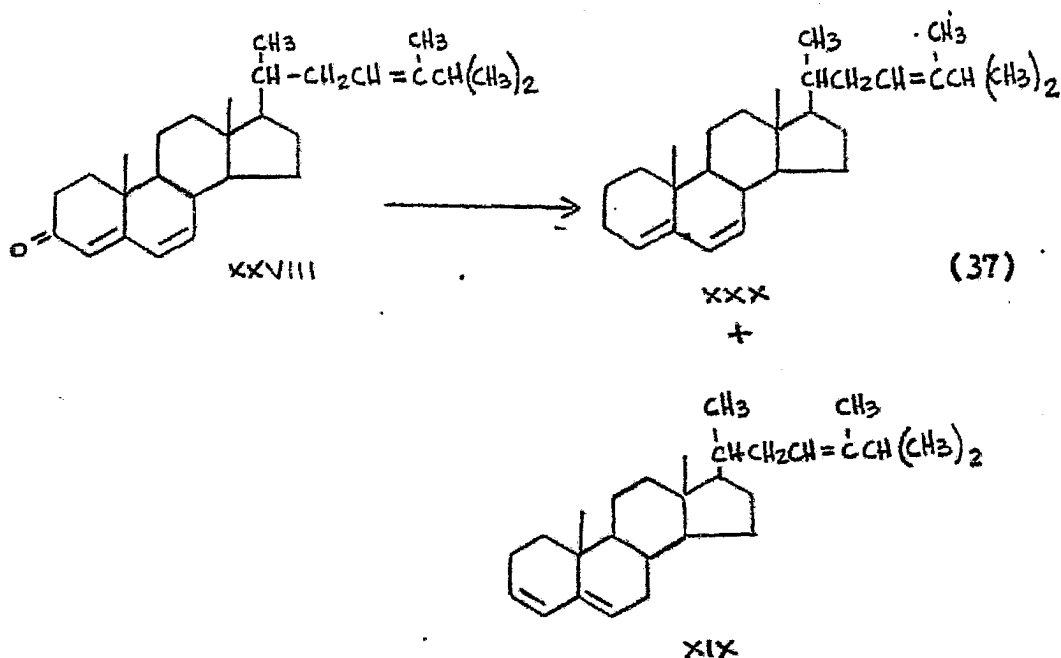
Cuando se forma un complejo de la 4-colesten-3,6-diona con  $\text{AlCl}_3$  en éter y se agrega el hidruro, el grupo cetónico en 3 es eliminado preferentemente con la formación de la 4-colesten-6-ona.



Las 4,6-dien-3-onas esteroideas dan los correspondientes dienos:



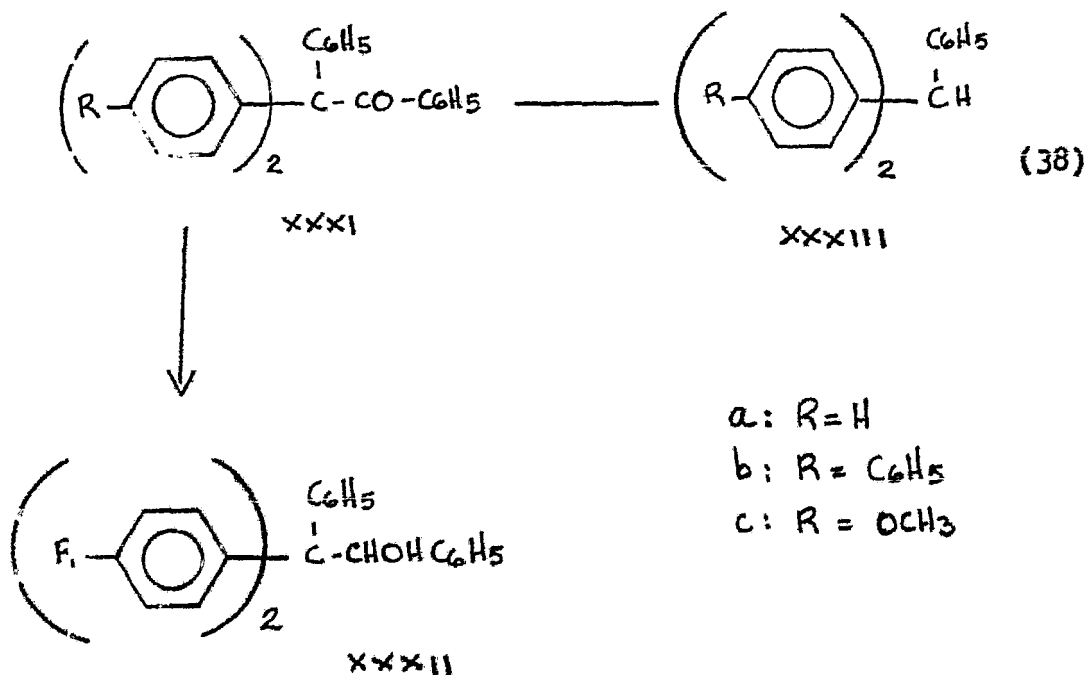
La ergosta-4,6,22-trien-3-ona (XXVIII) produjo una mezcla de trienos; el ergosta-3,5,22-trieno (XIX) y el ergosta-4,6,22-trieno (XXX)



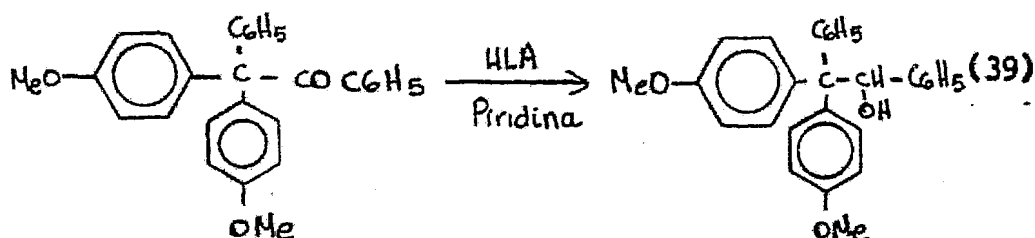
### A.3.- Reducción con HLA en piridina

Durante la década de 1950 en la literatura se describieron modificaciones de la acción reductora del HLA agregándole halogenuros metálicos, o bien convirtiéndolo en los hidruros de alcoxí aluminio (Capítulo III) sin embargo no le prestaron mucha atención al HLA con otros disolventes diferentes al éter y al THF. Lansbury<sup>29</sup> en 1960 introdujo el uso de piridina como un disolvente de mayor poder que el THF.

El uso de la piridina como solvente en algunas ocasiones mejora la reactividad del hidruro metálico<sup>29</sup>. Se sabe que la benzopinacolona (XXXI; R=H) es reducida por el HLA en éter al alcohol (XXXII; R=H) correspondiente, mientras que cuando se hace en piridina, sufre la ruptura a trifenil metano (XXXIII R=H) y alcohol bencílico<sup>30</sup> (XXXIV) con un 72% de rendimiento y en un tiempo de reacción de tres horas; sin embargo, cuando la mezcla se dejaba reaccionar solamente 10 min. se obtenía un 25% de (XXXIII) y 75% de (XXXII) alcohol benzpinacólico indicando que la ruptura ocurrió lentamente.



Las benzopinacolonas sustituidas, con grupos atractores de electrones se rompen más fácilmente que la benzopinacolona como tal, y por el contrario, grupos donadores de electrones substancialmente reducen la ruptura.



Una evidencia que apoya el efecto de la piridina como molécula donadora se basa en la observación de que la benzopinacolona produce únicamente (XXXII) si se usa como disolvente la 2-terbutilpiridina, en condiciones en que usando piridina sí se efectúa la ruptura.

La Tabla # 10 resume los resultados de la reducción normal de una variedad de cetonas con HLA en piridina<sup>30</sup>.

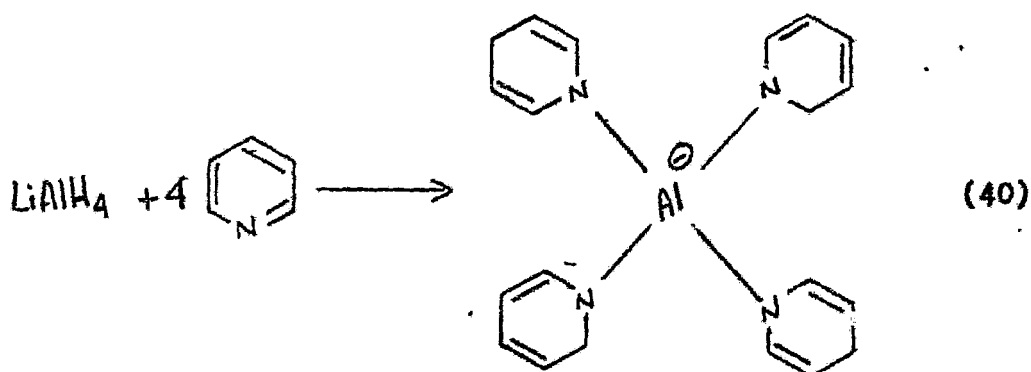
Tabla # 10

## Reducción de Cetonas a Alcoholes con HLA en Piridina

Cetona	molHLA/ mol cetona	Producto	Rend. %
benzofenona	0.29-1.0	benzhidrol	96
2,4'-diclorobenzofenona	2.0	2,4'-diclorobenzhidrol	88
fenilbenzohidril cetona	3.0	1,2,2-trifenil etanol	86
1,2-difenil-1-propanona	1.0-1.3	1,2-difenil-1-propanol	93
10,10-difenil-9-fenantrona	3.0	9,10-difenilfenantreno	80
2,2-difenilacenaftena	2.0	1,2-difenilacenaftileno	92
fenil-etoxibenzohidril cetona	2.5	1,2,2-trifenil-2-etoxietanol	93
hexacloro acetona	1.0	alcohol hexacloro isopropílico	29

En el curso del estudio del uso de piridina como disolvente Lansbury<sup>1</sup> descubrió que al disolver HLA en piridina y dejándolo en un frasco por 24 hrs., se obtiene una solución de un nuevo agente reductor más moderado, el tetrakis-(N-dihidropiridil) aluminato (TDA):



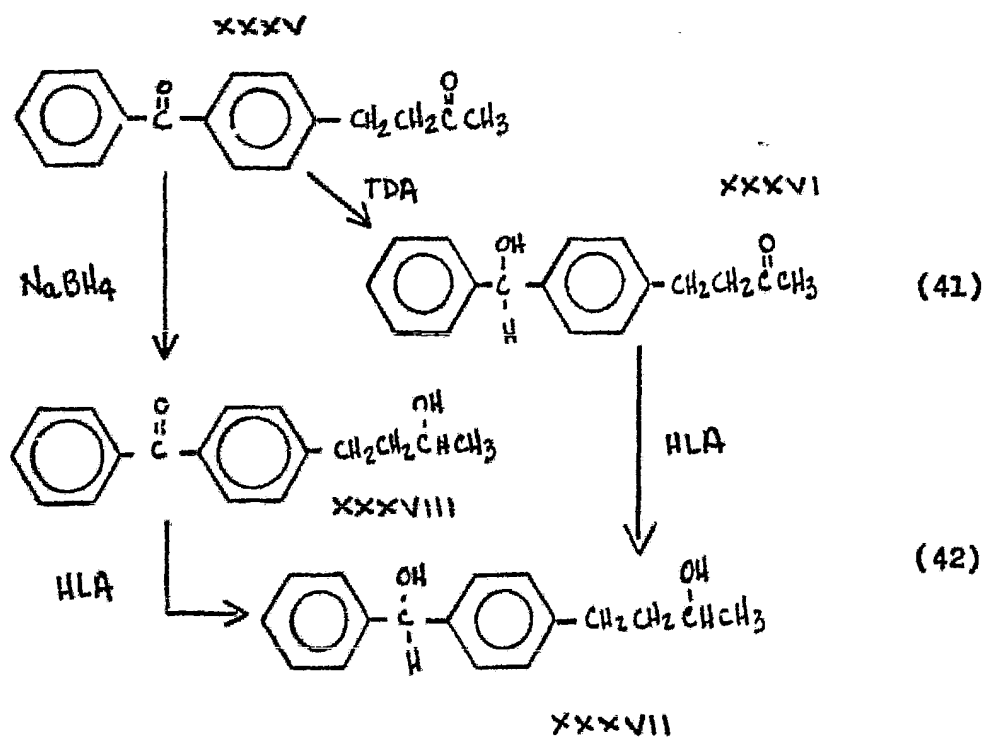


Siendo éste un agente reductor para aldehídos y cetonas pero sin efecto sobre ésteres o ácidos carboxílicos. Así que este hidruro débil es útil para la reducción selectiva de cetoácidos a los hidroxiaácidos correspondientes.

Investigaciones posteriores<sup>31</sup> descubrieron que las diaril cetonas son mucho más reactivas hacia (TDA) de lo que lo son las dialquil ó arilalquil cetonas. Esta nueva selectividad está en contraste con los resultados de Brown<sup>32</sup> en las proporciones de reducción con BHS en alcohol isopropílico como disolvente es: acetona > aceto

fenona > benzofenona.

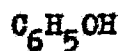
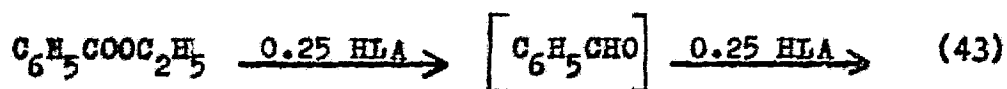
Para demostrar la selectividad especial del TDA hicieron reaccionar la 4-(p-benzoil)-fenil-2-butanona (XXXV) con exceso de TDA obteniendo 56% de 4-(p-1'-fenilmetanol)-fenil-2-butanona (XXXVI), 36% de 4-(p-1'-fenilmetanol)-fenil-2-butanol (XXXVII) y un 8% de la cetona inicial. Al hacerla reaccionar con HHS se obtuvo un 46% de 4-(p-benzoil)-fenil-2-butanol (XXXVIII) y 54% del diol XXXVII pero no se obtuvo ni XXXVI ni la cetona inicial.



B.- Reducción de Esteres.

B.1.- Reducción con HLA.

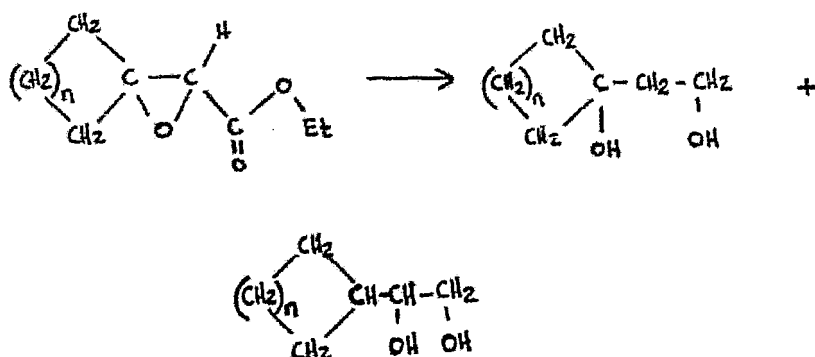
La reducción de un éster requiere de 0.5 mol de HLA y probablemente implica la formación y reducción del aldehído correspondiente, al alcohol.<sup>3</sup>



Walborsky y Colombini<sup>33</sup> hicieron la reducción de ésteres glicocídicos 2- y 3-sustituídos con el fin de observar los efectos de varios sustituyentes en el curso de la reacción. (Tabla # 11)

Tabla # 11

## Reducción de Esteres Glicocídicos con HLA



Compuesto	glicol	1,2-glicol
n	%	%
1	78	2
2	73	26
3	92	4
4	79	27

En la Tabla # 11 se puede notar que el glicol 1,3 fué el producto predominante, lo cual indica que el ataque ocurrió preferentemente en la posición dos del anillo oxirano, ya que ésta se encuentra menos impedida al ataque nucleofílico que la posición tres.

En la siguiente Tabla se muestra una serie de ésteres glicocídicos que tienen sustituyentes alquilo y arilo en la posición tres, mostrándonos que los factores estéricos son los más importantes en la determinación del curso de la apertura del anillo.

Tabla # 12

Reducción de Esteres Glicocídicos con Sustituyentes Alquilo y Arilo con HLA.

Sustituyente		Glicol	1,2-glicol
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	%	%
H	H	56	92
CH <sub>3</sub>	H	73	49
CF <sub>3</sub>	H	33	0
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	89	8
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	91	67
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	87	25
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	85	12

Al cambiar R<sup>1</sup> de hidrógeno a metilo, el porcentaje de 1,2-glicol formado se redujo casi en un 50% y cuando ambos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> eran metilo, entonces la apertura del anillo oxirano ocurría casi exclusivamente en la posición dos.

Quando se colocó un sustituyente fenilo en la posición tres no solo intervinieron factores estéricos sino también electrónicos.

A continuación en la Tabla # 13 se muestran los resultados al variar los sustituyentes en la posición dos y tres.

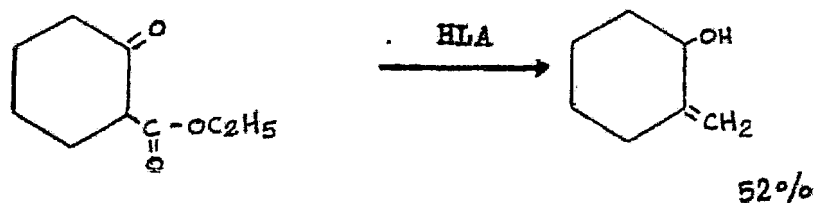
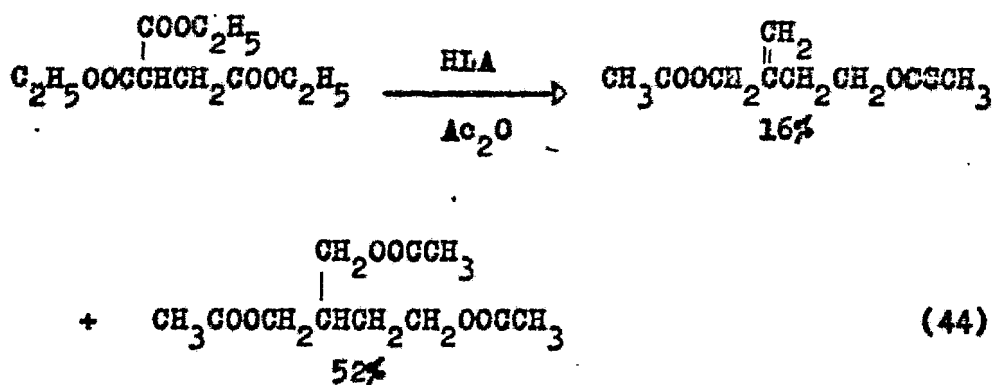
Tabla # 13

Reducción de Esteres Glicocídicos con HLA

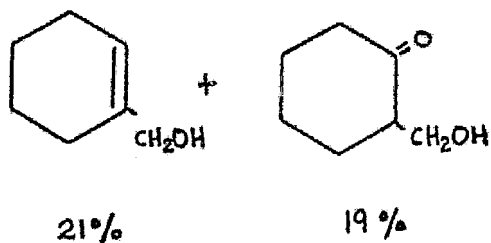
Sustituyentes			Glicol	1,2-glicol
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	%	%
H	H	CH <sub>3</sub>	98	98
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	80	95
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	90	88
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	92	92
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	82	11
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub>	89	49
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	CH <sub>3</sub>	91	87

Se observó que los efectos estéricos eran los de mayor influencia, ocurriendo el ataque del hidruro en el carbono del anillo oxirano menos sustituido.

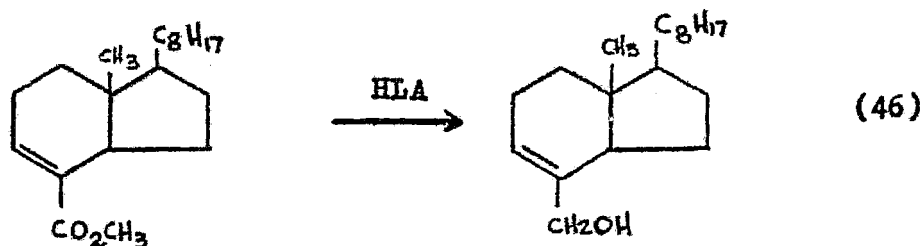
Bailey<sup>34</sup> realizó un estudio sobre la reducción de ésteres malónicos, dando a continuación los resultados obtenidos:



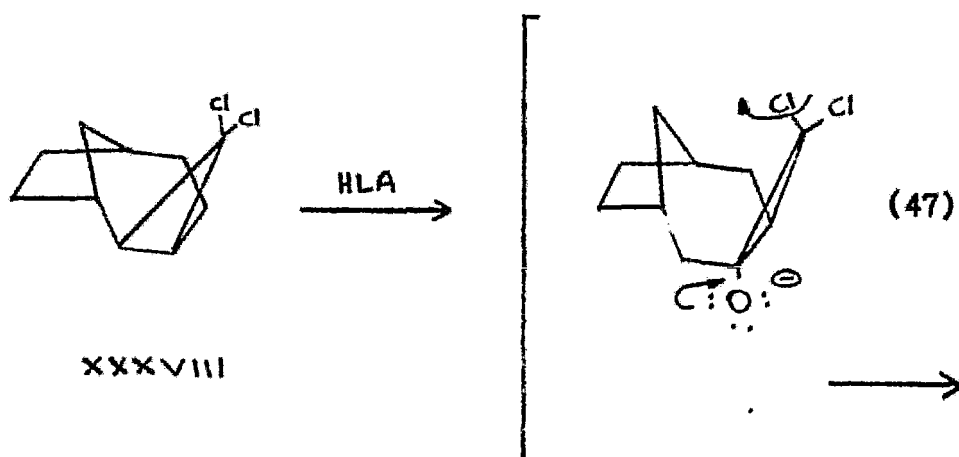
(45)



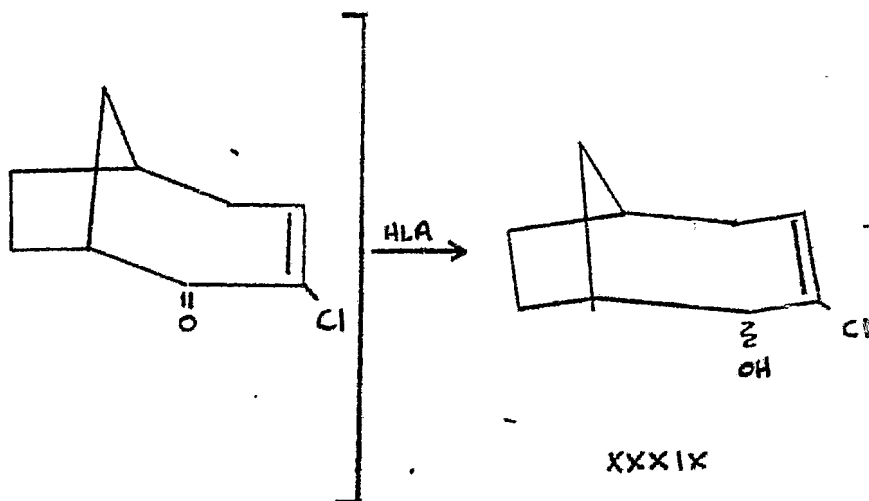
La reducción de un éster  $\alpha, \beta$ -insaturado es ordinariamente complicada por la reducción del doble enlace conjugado, sin embargo se encontró<sup>3</sup> que podía llevarse a cabo la reducción del éster sin alterar el doble enlace utilizando el HLA en etanol.



Kraus y colaboradores<sup>35</sup>, hicieron una fragmentación reductiva del acetato de 3,3-dicloro exo triciclo [4.2.1.0<sup>2,4</sup>] non-2-ilo (XXXVIII) con HLA en éter produciendo mezcla (con 91% de rendimiento) de alcoholes alílicos exo-endo isoméricos (XXXIX).

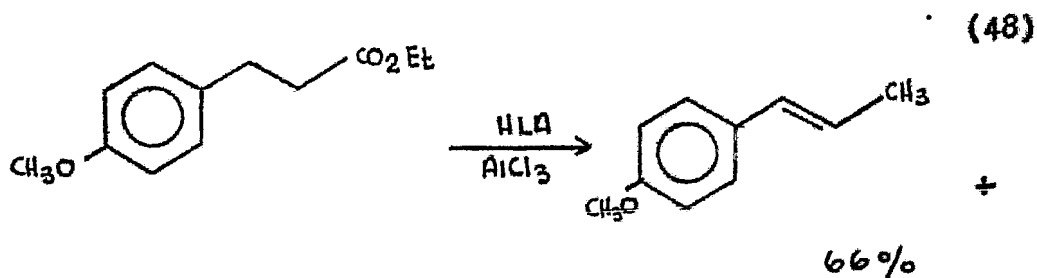


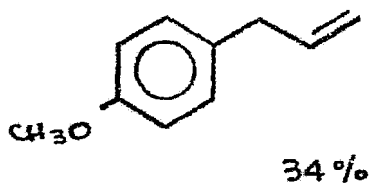




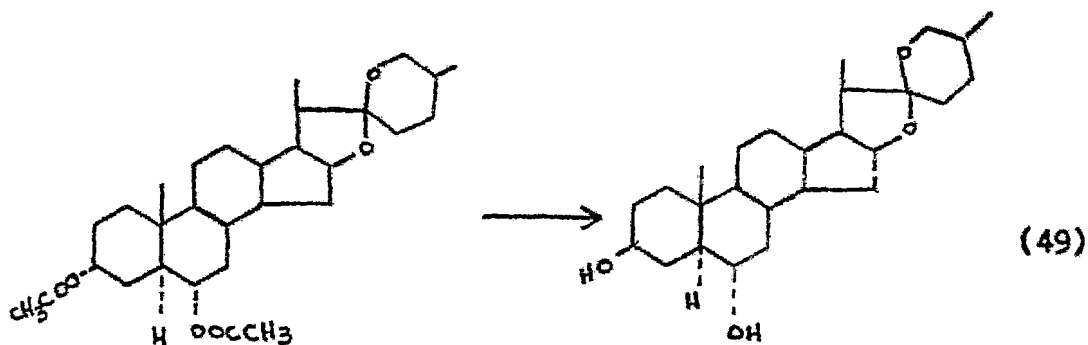
### B.2.- Reducción con HLA- $\text{AlCl}_3$

Anteriormente la reducción de ésteres al hidrocarburo correspondiente estaba aparentemente restringida a hidrogenación catalítica, sin embargo Wigfield y colaboradores<sup>36</sup> describen la reducción de etil p-metoxi cinnamato al anetol y al p-alil anisol con HLA- $\text{AlCl}_3$ .



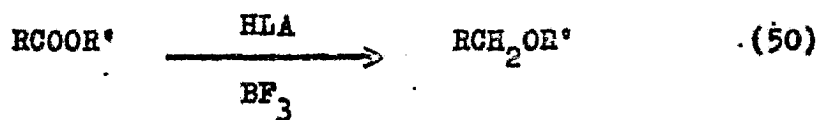


Petit<sup>37</sup> describió la reducción de ésteres esteroidales con HLA-AlCl<sub>3</sub> en donde obtuvo el alcohol correspondiente.

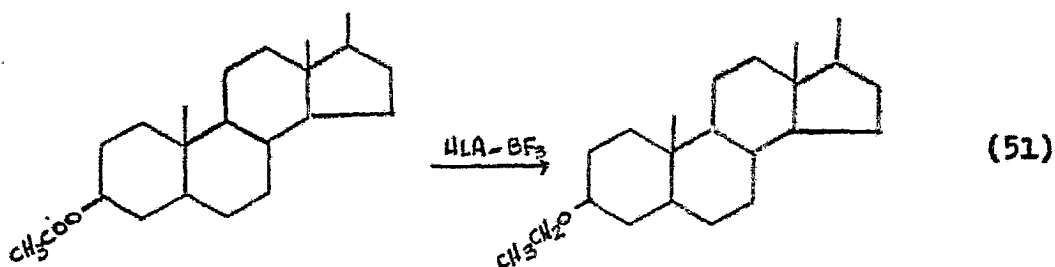


### B.3.- Reducción con HLA-BF<sub>3</sub>.

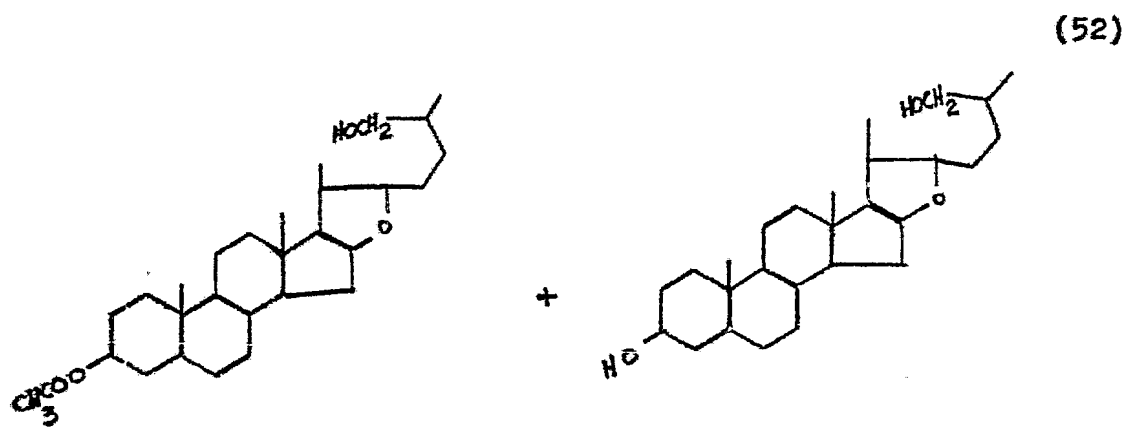
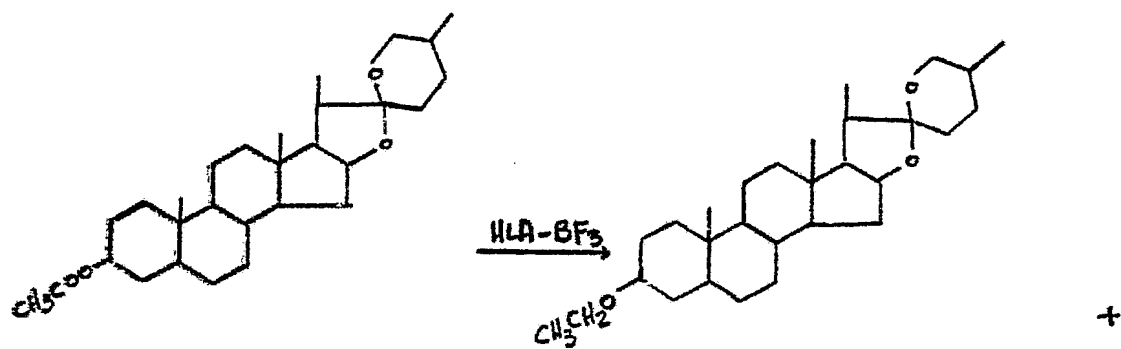
March<sup>38</sup> informa de la reducción de ésteres con HLA-BF<sub>3</sub> en éter a los correspondientes álcoholes.



Petit<sup>39</sup> describió la reducción del 3- $\beta$ -acatoxicolestano al 3- $\beta$ -etoxicolestano.



En un trabajo posterior, Petit<sup>40</sup> y colaboradores informó de la reducción del acetato de smiliagenina con el HLA-BF<sub>3</sub> en la que obtuvo una mezcla de compuestos siendo el producto principal la etoxi smiliagenina.



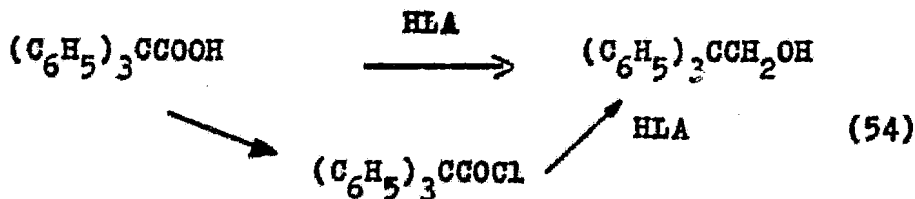
## C.- Reducción de Ácidos Carboxílicos

### C.1.- Reducción con HLA.

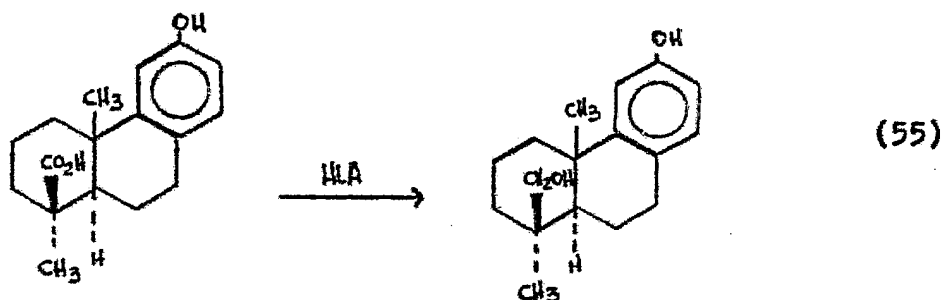
El HLA<sup>3</sup> tiene la habilidad de reducir los ácidos carboxílicos a alcoholes primarios. El desplazamiento del hidrógeno ácido necesita arriba de 0.25 mol de reactivo y para la reducción del carbonilo necesita 0.5 mol más. Así que se obtienen buenos resultados cuando se usa 0.75 mol de HLA por mol de ácido.



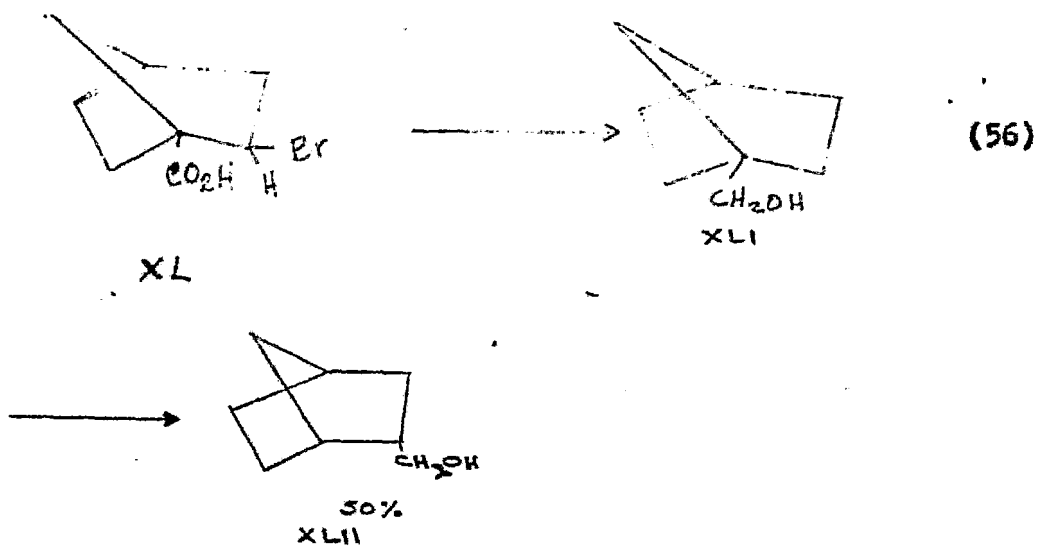
Para el caso del ácido trifenil acético solamente se reduce al alcohol correspondiente usando como disolvente THF a reflujo o por conversión en el cloruro de ácido y luego al carbinol en HLA en éter.



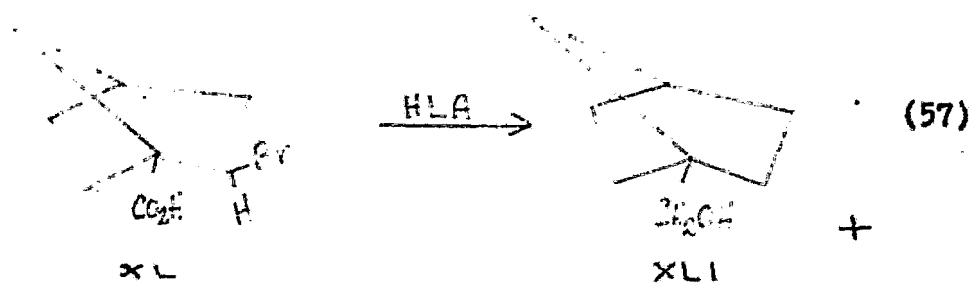
En el ácido podocárpico, el grupo 4- $\beta$ -carboxílico es axial y altamente impedido por el grupo metilo axial en el carbono 10; además los hidrógenos activos de los grupos hidroxilo del carboxilo y fenólicos consumen reactivo y aumentan los grupos óxido-metálicos los cuales disminuyen la solubilidad de éste. La reacción de reducción del ácido libre produce el podocarpinol en solamente un 56% de rendimiento.

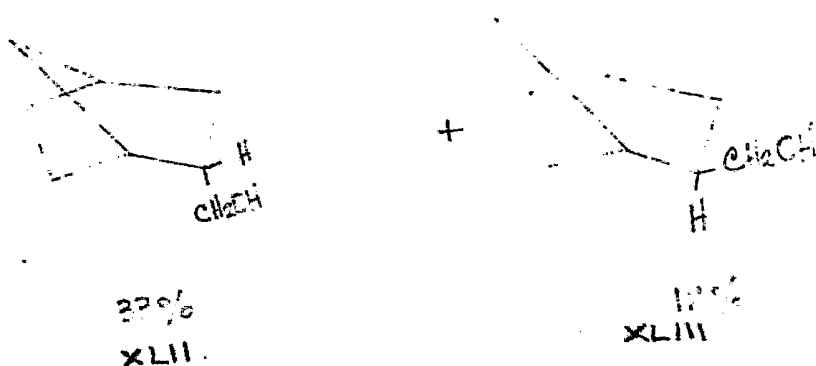


Kwart y colaboradores<sup>41</sup> hicieron la reducción directa del ácido exo-2-bromobiciclo [2,2,1] heptano-1-carboxílico (XL) al compuesto 1-hidroximetil biciclo [2.2.1]-heptano (XLI) con HLA, separando endo-2-hidroxi metilbiciclo[2.2.1]-heptano (XLII) en un 50% concluyendo que este producto de rearrreglo (XLII) era el único producto de la reacción.

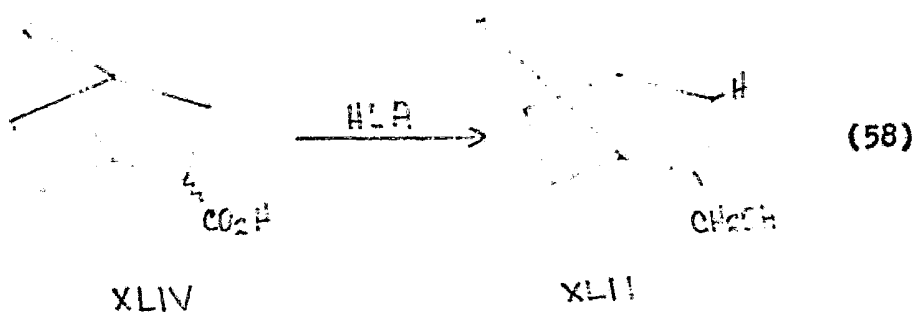


Sin embargo McMillan y colaboradores<sup>42</sup> hicieron la reducción del ácido carboxílico XL obteniendo el compuesto no transpuesto XLI junto con el compuesto endo XLII y el exo XLIII.

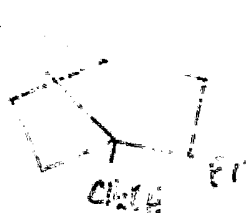




También el isómero **XLII** se obtuvo con buenos rendimientos a partir de una mezcla del ácido exo y endo biciclo [2.2.1] -heptano-2-carboxílico (**XLIV**)



Quando la reducción del bromoácido **XL** se llevo a cabo a  $-4^\circ\text{C}$  se formó el bromoalcohol (**XLV**)





A continuación se da una tabla con las condiciones de reacción y los resultados de la reducción del ácido XL.

Tabla # 14

## Reducción del Acido Carboxílico XL con HLA

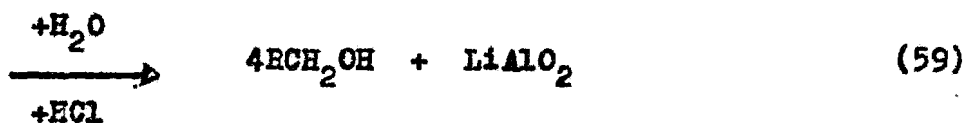
Condiciones de Reacción	XL	Rendimiento %		
		XLII	XLIII ó	XLIII
4 hr. reflujo y 15 hr a temp. ambiente.		55		33
12 min. a $-4^{\circ}\text{C}$	48	8		44
15 min. a $-4^{\circ}\text{C}$	40	9		52

D.- Reducción de Anhídridos.

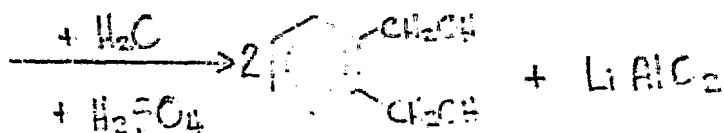
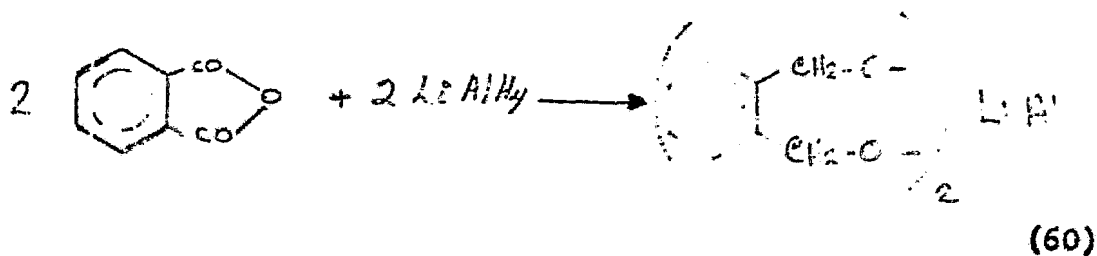
D.1.- Reducción con HLA.

El HLA reduce<sup>43</sup> los anhídridos de ácido a los correspondientes alcoholes de acuerdo a la siguiente reacción:

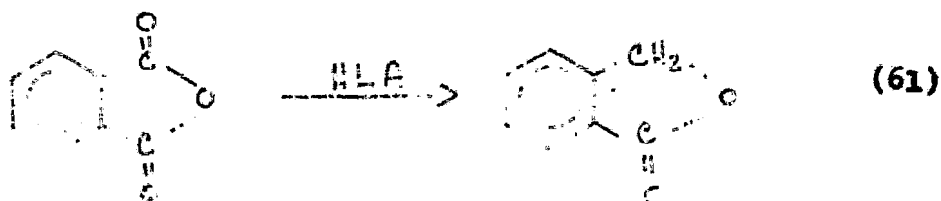




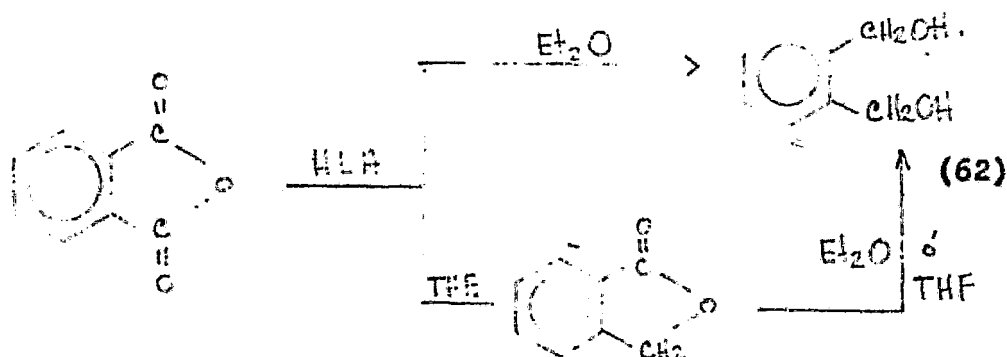
El anhídrido ftálico al reducirlo con HLA, en solución etérea y a reflujo produjo, según Nystrom y colaboradores<sup>43</sup> el alcohol ftálico.



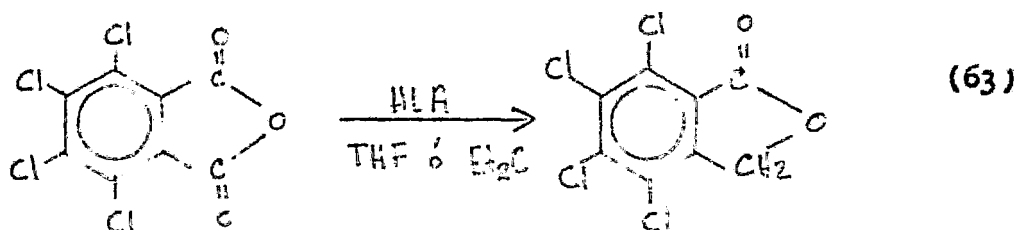
Algunos<sup>3</sup> autores afirmaron que tratando el anhídrido ftálico en éter con la cantidad teórica de HLA se producía una reducción parcial a la ftalida.



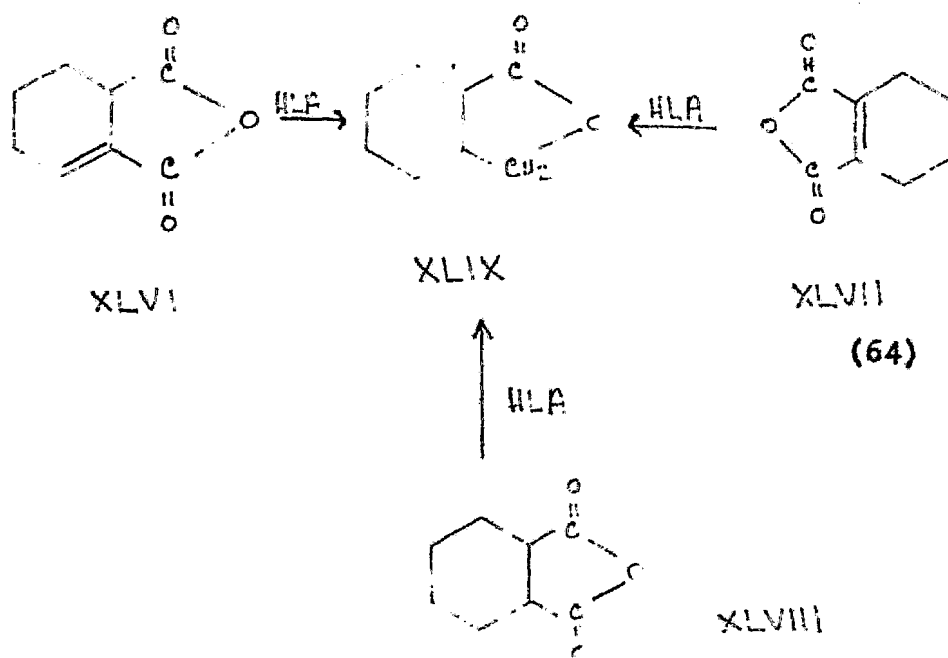
Por otra parte la ftalida con HLA se redujo tanto en éter como en THF al alcohol ftálico.



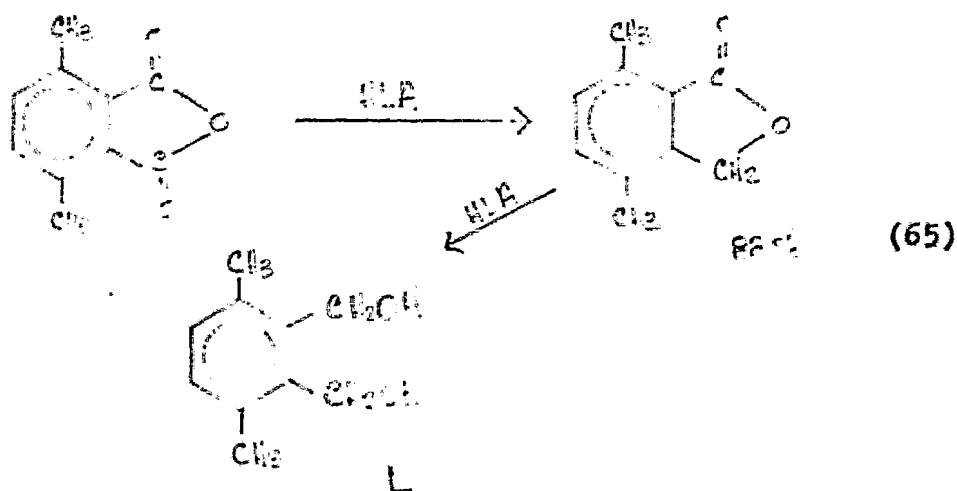
Al reducir con HLA el anhídrido 3,4,5,6-tetracloro ftálico se obtuvo siempre en este caso la 3,4,5,6-tetracloroftalida correspondiente.



Al reducir los anhídridos  $\Delta_2$  y  $\Delta_1$  tetrahidroftálico (XLVI y XLVII) y el hexahidroftálico (XLVIII) con HLA tanto en solución etérea como en THF, se obtuvo un líquido oleoso identificado como hexahidroftalida (XLIX) según la reacción:



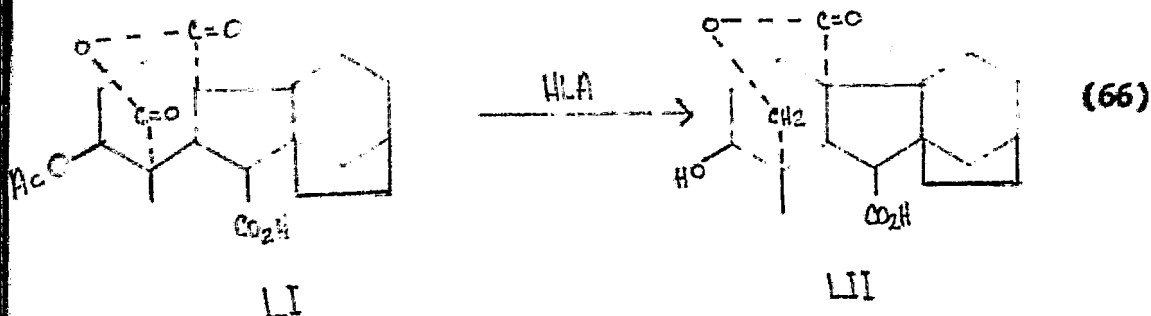
Butcha<sup>3</sup> encontró que el HLA reduce uno de los dos grupos carbonilo del anhídrido, sin afectar al segundo:



Evidentemente el impedimento de los grupos metilo orto, permite la formación de un complejo metálico con solamente uno de los grupos carbonilo.

La reducción de la ftalida al diol (L) requiere de la producción de un solo complejo y estar acompañado de las mismas condiciones experimentales.

La reducción<sup>44</sup> de un anhídrido cíclico de seis miembros (LI) derivado de la Giberelina A<sub>13</sub> con HLA en THF a -55°C produce una  $\delta$ -lactona con 55% de rendimiento (LII).



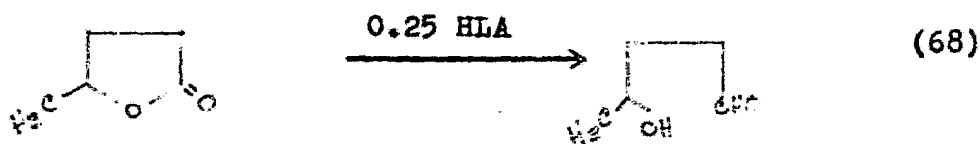
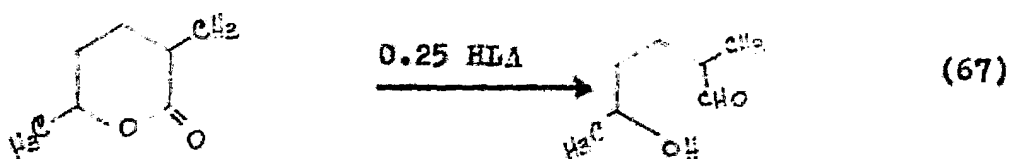
o sea que el grupo carbonilo menos impedido es el que se reduce con el HLA.

## E.- Reducción de Lactonas.

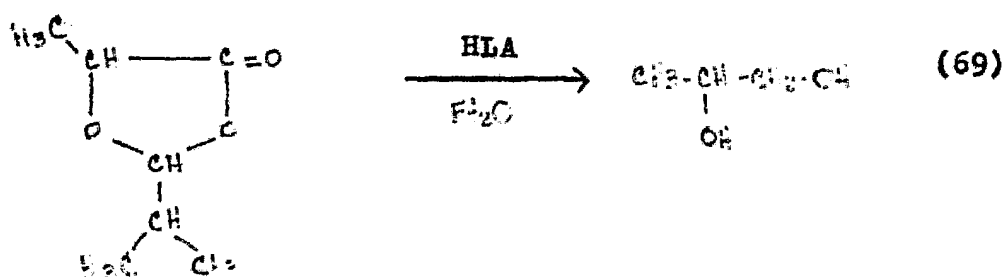
## E.1.- Reducción con HLA.

El HLA en exceso, reduce  $\gamma$  y  $\delta$  -lactonas a los respectivos 1,4- y 1,5-dioles<sup>45</sup>.

Sin embargo, Glen<sup>46</sup> sintetizó  $\gamma$  y  $\delta$  -hidroxi aldehídos por reducción parcial de las lactonas correspondientes utilizando 0.25 mol de éste reactivo:

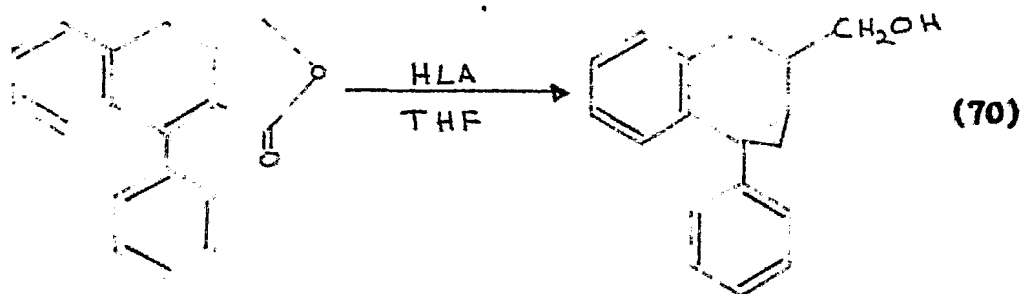


Gaylord<sup>47</sup> describió la reducción de una dioxolanona en la cual ocurrió la ruptura de la molécula:

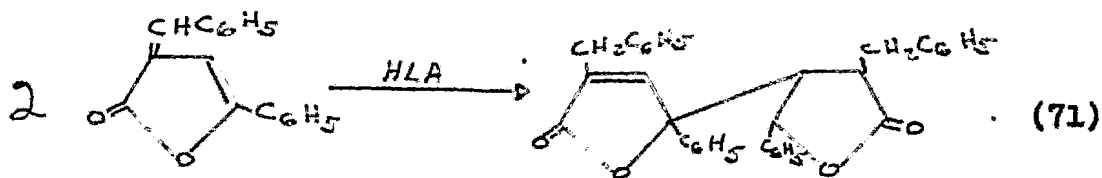




Klemm<sup>48</sup> describió que la reducción de la ciclohexan lactonas con HLA en exceso, llevó hasta el alcohol correspondiente.



Sin embargo, cuando las  $\gamma$ -lactonas están conjugadas, al tratarlas con HLA se produce el dímero correspondiente<sup>49</sup>.

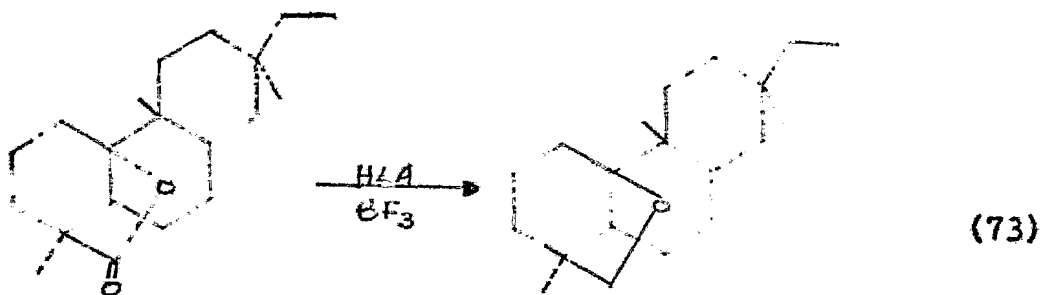


E.2.- Reducción con HLA-BF<sub>3</sub> en éter.

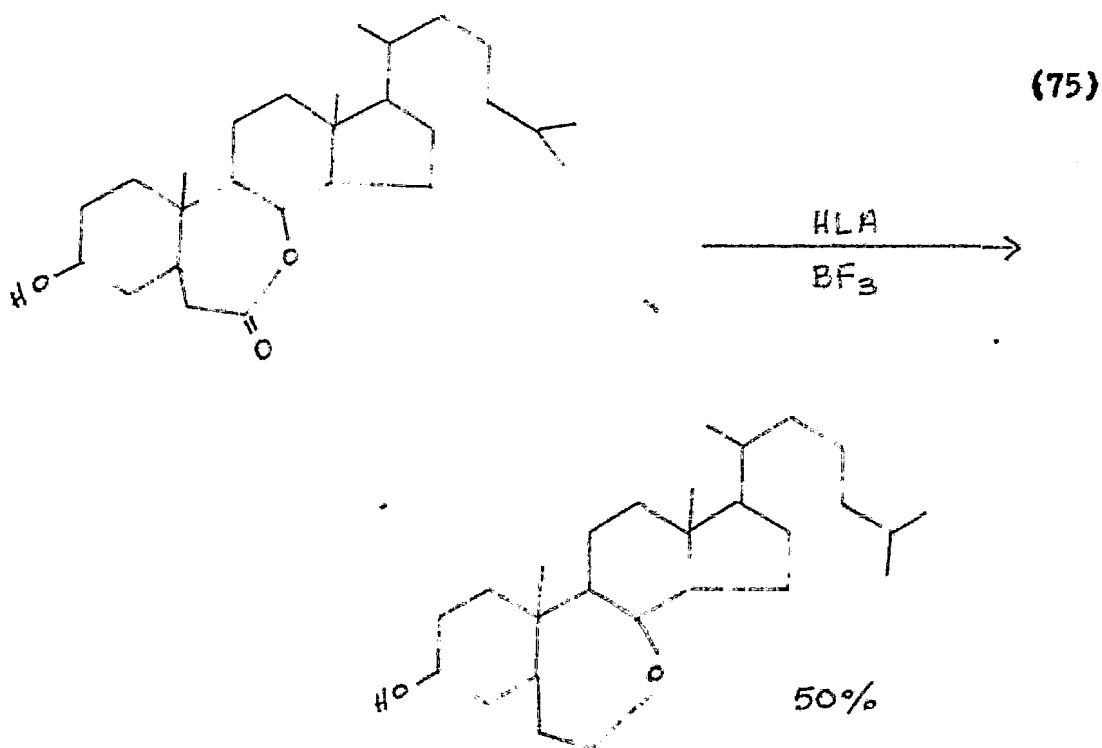
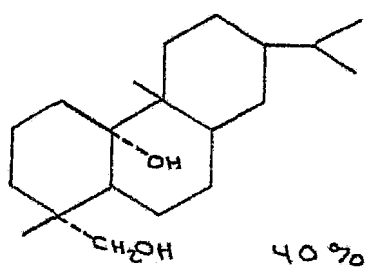
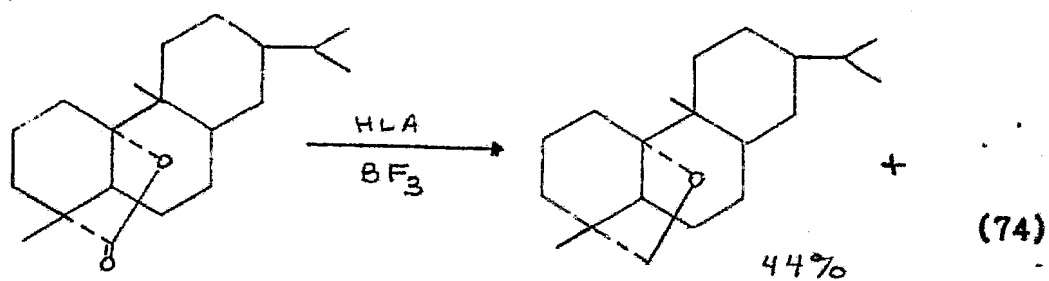
March<sup>38</sup> describe la reducción de Lactonas a los éteres correspondientes al utilizar la mezcla de HLA-BF<sub>3</sub> en éter.



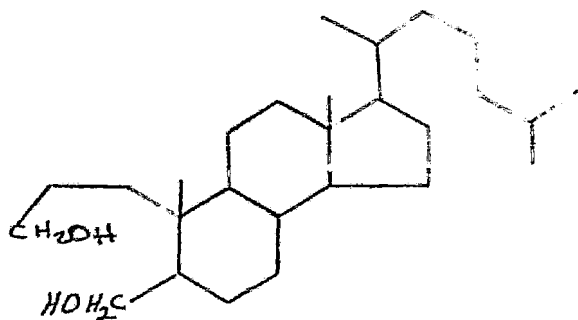
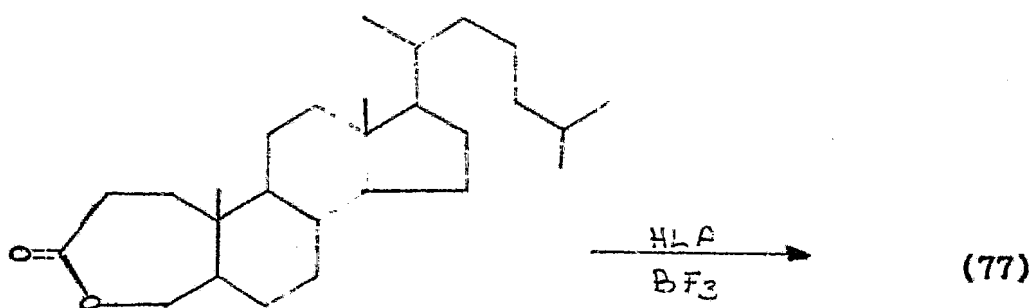
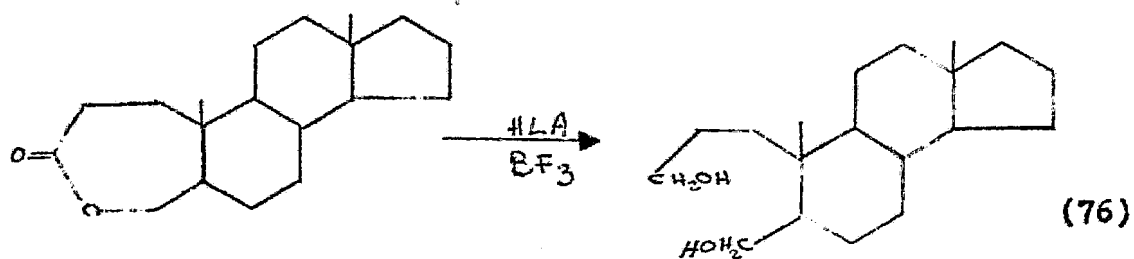
Petit y colaboradores<sup>39,40</sup> describen la reducción de lactonas con HLA-BF<sub>3</sub> en éter obteniendo los éteres y en algunos casos los glicoles correspondientes.

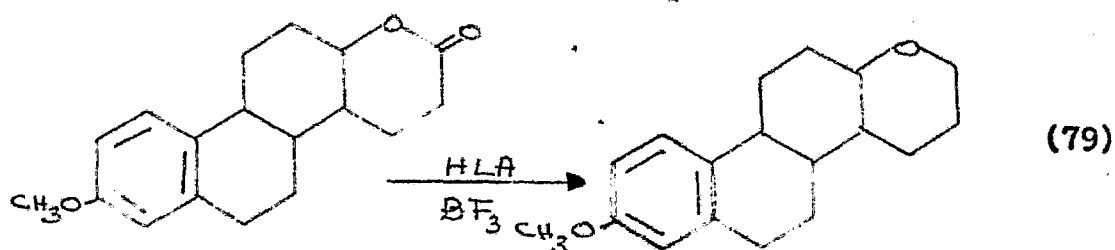
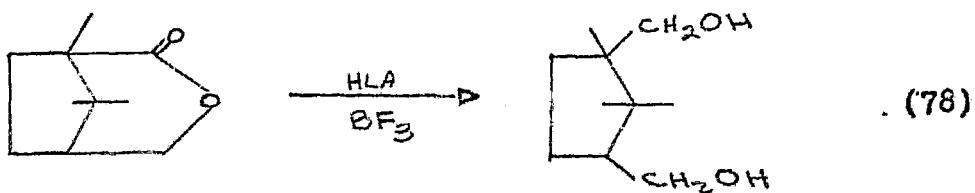






Reducciones similares de varias lactonas preparadas a partir de alcoholes primarios producen esencialmente los glicoles correspondientes.





De lo anterior se concluye, que incrementando la ramificación adyacente del segmento alquil-oxígeno de la lactona, favorecerá la formación del éter.

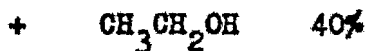
F.- Reducción de Halogenuros de Acidos carboxílicos.

F.1.- Reducción con HLA.

La literatura Química nos informa que en la reducción de cloruros de ácido con HLA, se obtiene el alcohol correspondiente; <sup>3,29,48b</sup>



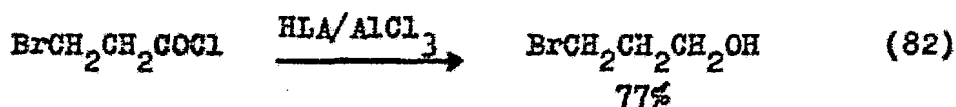
Cuando el cloruro de ácido <sup>3</sup> tiene dos átomos de cloro en la posición  $\alpha$ , éstos se conservan en la reducción obteniendo el  $\alpha, \alpha$ -dicloro alcohol correspondiente.



## F.2.- Reducción con HLA- $\text{AlCl}_3$ .

La reducción de cloruros de ácido con HLA- $\text{AlCl}_3$  no ofrece ninguna ventaja con respecto al HLA ya que también se obtienen los alcoholes correspondientes y con un rendimiento similar.<sup>3</sup>

Sin embargo, en la reducción de cloruros de ácido con bromo en las posiciones vecinas al grupo carbonilo, el HLA- $\text{AlCl}_3$  produce los bromoalcoholes con rendimientos más altos que con HLA.



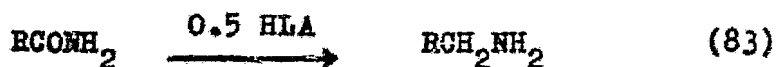
en ausencia de  $\text{AlCl}_3$  el rendimiento es de 44%.

## G.- Reducción de Amidas.

### G.1.- Reducción con HLA.

La reducción de Amidas con HLA generalmente

produce con buenos rendimientos, la amina correspondiente<sup>3</sup>.



siendo el orden de reactividad el siguiente:



Las amidas<sup>49b</sup> disustituídas  $\text{RCONR}_2$  se reducen más rápidamente con un 30% de HLA, que las amidas monosustituídas en presencia de un 200-250% de exceso del hidruro.

Rice y colaboradores<sup>50</sup> hicieron la reducción de  $\text{N,N}'$ -dialquil oxamidas (en las cuales los dos carbonilos eran adyacentes) a las correspondientes  $\text{N,N}'$ -dialquiletilen diaminas.

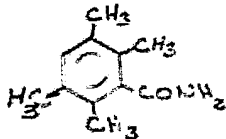


Cuando R=Etilo el rendimiento fué 50%; R=Butilo, 72% ;  
R=Dodecilo, 61%.

Por otro lado Newman y Fukunaga<sup>51</sup> de la reducción de amidas con HLA, lograron aislar los nitrilos correspondientes. Proponiendo que parte, (no toda la reducción involucra la deshidratación de la amida al nitrilo seguido por la reducción de éste a la amina, dando los resultados en la Tabla siguiente:

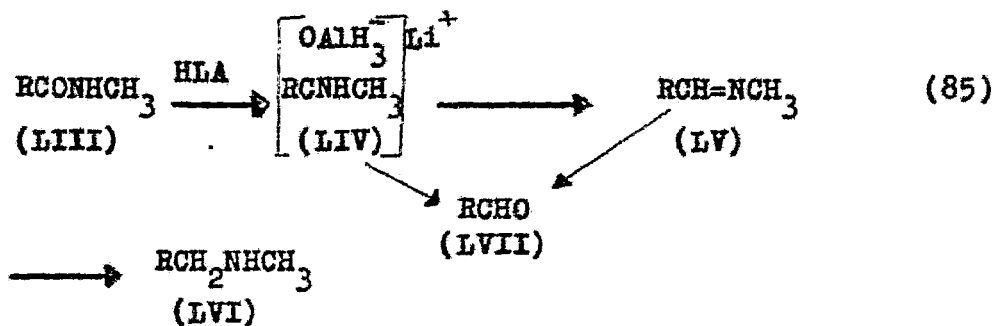
Tabla # 15

## Reducción de Amidas con HLA

Compuesto				Nitrilo	Aldi	Ami	Amida
				%	mina	%	%
$(i-C_3H_7)_3CCONH_2$	0.67	THF	48	55	-	5	25
	0.52	E	120	66	-	5	26
	0.50	THF	40	20	-	5	62
	1.5	E	70	5	-	50	20
	0.38	THF	4	45	4	-	35
$C_6H_5CONH_2$	1.4	THF	2	5	90	5	5
$(i-C_3H_7)_3CCN$	1.3	THF	96	-	-	97	
	1.0	THF	24	7	46	47	

donde E=éter.

La reducción de una amida<sup>3</sup> N-monocustituida (LIII) probablemente procede por adición al grupo carbonilo y formación de un derivado alcohol amino geminal (LIV), el cual por una eliminación produce la imina (LV) reducible al grupo final (LVI).



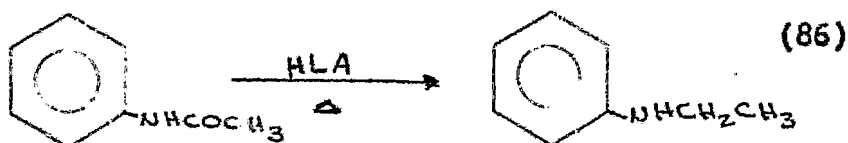
Micovic y colaboradores<sup>52</sup> encontraron que la reducción de amidas a aminas dependió principalmente de la proporción de los reactivos, del tiempo de calentamiento y de la forma de aislar los productos de la reducción.

En el caso de amidas disustituidas no era necesario utilizar un gran exceso de HLA, ya que la reacción se llevaba a cabo casi cuantitativamente. Con un exceso de reactivo no se incrementaba el el rendimiento de la amina.



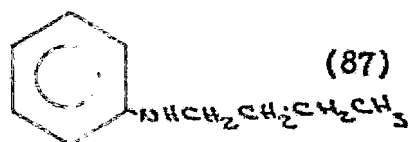
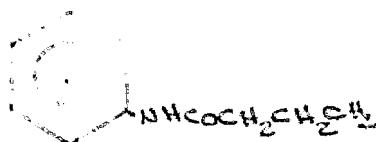
En el caso de amidas monosustituídas un gran exceso de hidruro acortaba el tiempo de reducción.

Con respecto al tiempo de calentamiento, descubrieron que en el caso de amidas disustituídas la reacción ocurrió casi de inmediato, sin embargo para amidas monosustituídas se requirió de un tiempo mayor y el cual difirió en cada caso.



1 hora 72%

5 horas 93%



1 hora 77%

7 horas 92%

El método que los autores recomendaron para la hidrólisis consistió en descomponer el complejo de la reducción y el exceso de hidruro con una cantidad calculada de agua y de sosa al 15%, el cual produjo un precipitado granular que absorbió poca cantidad de producto y que se pudo lavar y filtrar fácilmente.

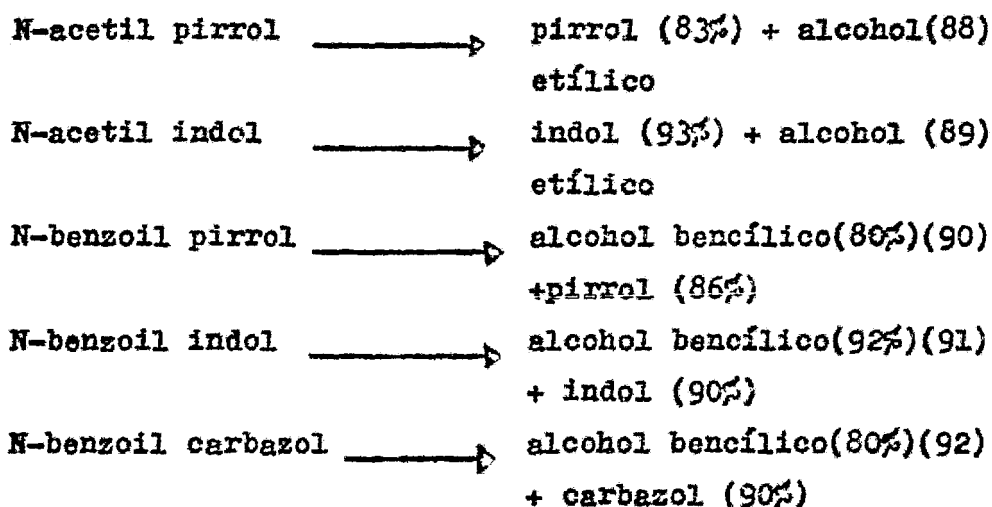
De acuerdo a éste procedimiento, obtuvieron las siguientes aminas a partir de la reducción de sus correspondientes amidas:

(LVIII) N-bencil piperidina	93%
(LIX) N-etil piperidina	92%
(LX) N-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina	91%
(LXI) N,N-dietilbencilamina	92%
(LXII) 3-(dietilaminometil)-piridina	84%
(LXIII) N-etil anilina	93%
(LXIV) N-butil anilina	92%
(LXV) N-etil ciclohexilamina	88%
(LXVI) N-ciclohexil bencilamina	90%

La reducción de la N-benzoil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, produjo además de la correspondiente amina (37-39%), alcohol bencílico (49-53%) y 1,2,3,4-tetrahydroquinolina (44-47%). La proporción de los produc

tos no dependió de la cantidad de HLA ni del tiempo de calentamiento. Sin embargo si la reacción se llevaba a cabo a 0 ó 5°C el principal producto era el alcohol bencílico (74%) y tetrahydroquinolina (72%), mientras que el rendimiento de la tetrahydroquinolina N-alquilada disminuyó a 21%.

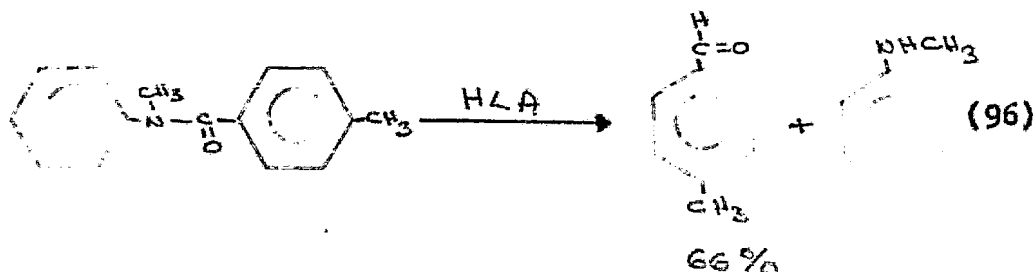
Informaron que derivados N-acilados de compuestos heterocíclicos con carácter aromático como el pirrol indol y carbazol eran reducidos bajo condiciones normales a alcoholes y a los correspondientes compuestos heterocíclicos. Así:



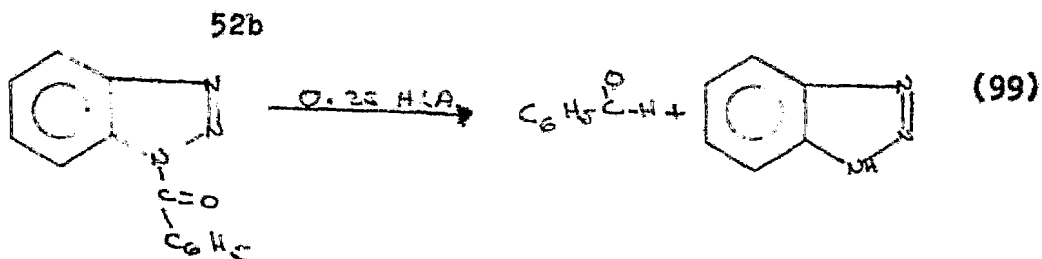
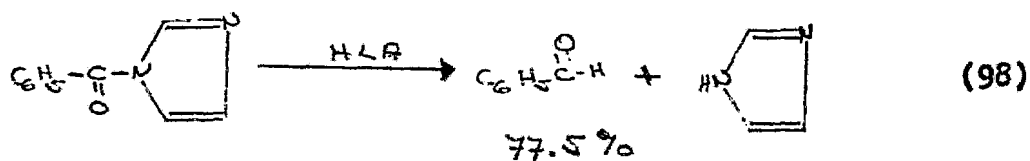
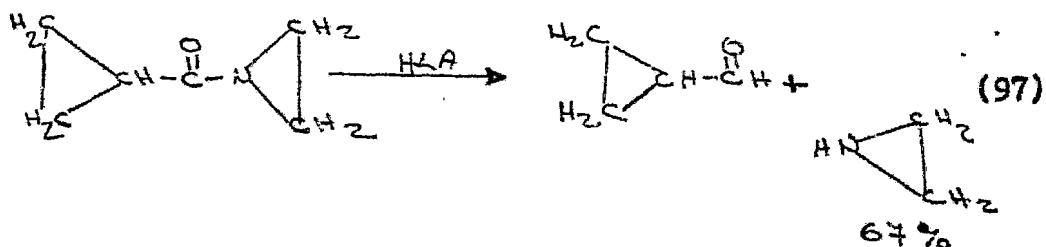
En algunas ocasiones la reducción a alcoholes se llevó a cabo únicamente a bajas temperaturas y con la cantidad teórica del hidruro.

Por otra parte, cuando la reducción de amidas se llevó a cabo del modo inverso (adición del HLA en éter al compuesto) a bajas temperaturas y con 0.25 mol de HLA por mol de amida disustituída, se obtuvieron los aldehídos correspondientes, aunque en algunas ocasiones se formó también el alcohol.

N,N-dietil benz- amida	→	benzaldehído (27%) + (93) alcohol bencílico (11%)
N-benzoil piperi- dina	→	benzaldehído (47%) + (94) alcohol bencílico (18%)
N-benzoil-1,2,3,4- tetrahidroquinolina	→	benzaldehído (49%) + (95) alcohol bencílico (14%)



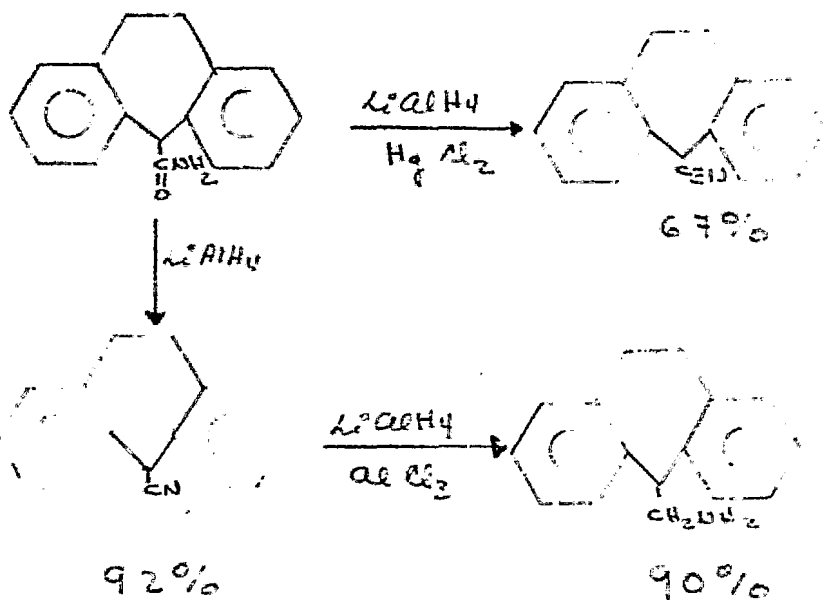
si se agrega exceso de HLA  
el aldehído se convierte al  
alcohol correspondiente.



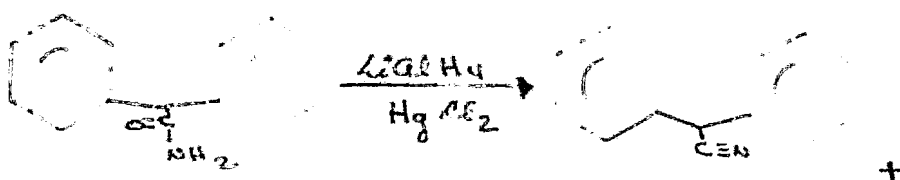
Las amidas monosustituídas no reaccionan bajo estas condiciones

G.2.- Reducción con HLA- $\text{AlCl}_3$  ó HLA- $\text{HgCl}_2$

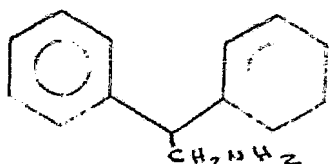
Humber y colaboradores<sup>53</sup> hicieron un estudio de la reacción de amidas a los correspondientes nitrilos y aminas con HLA- $\text{AlCl}_3$  y HLA- $\text{HgCl}_2$  dándose a continuación los resultados:



(100)



(101)

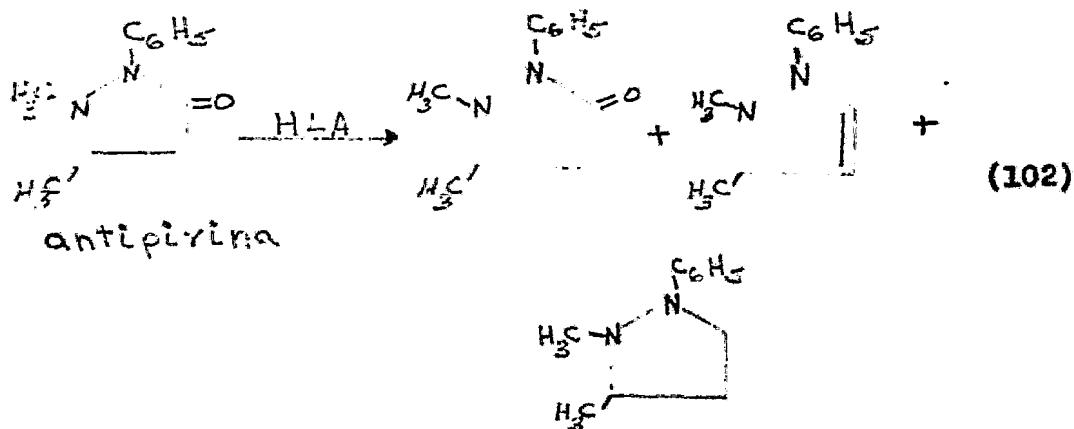


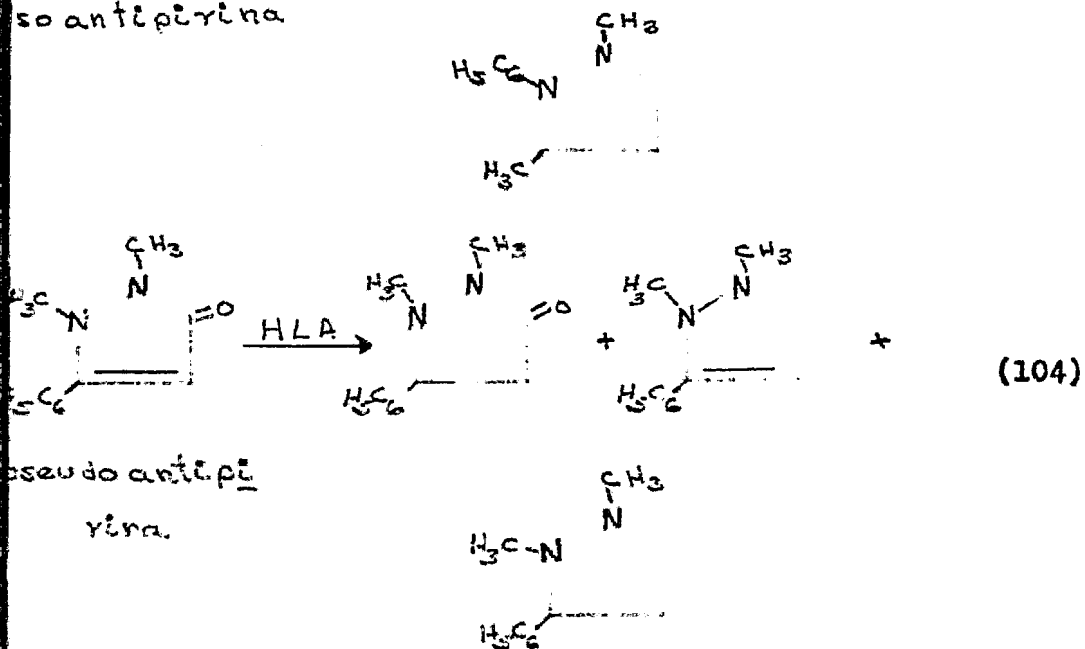
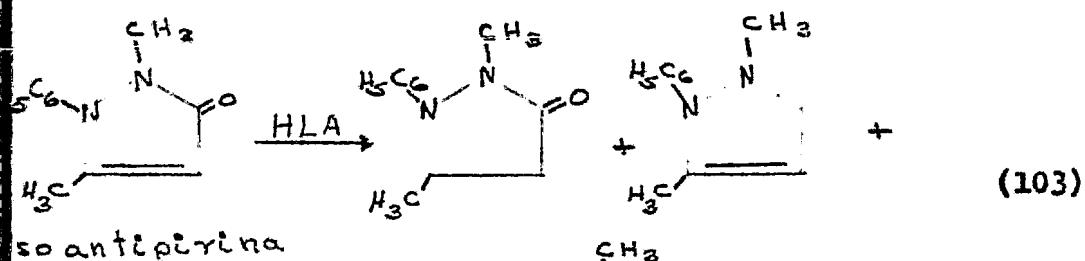
13%

### H.- Reducción de Lactamas e Imidas.

#### H. Con Hidruro de Litio y Aluminio

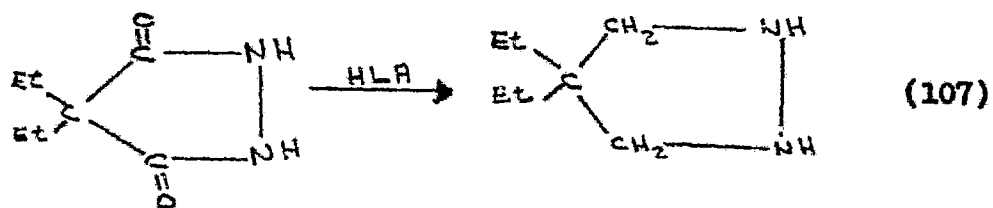
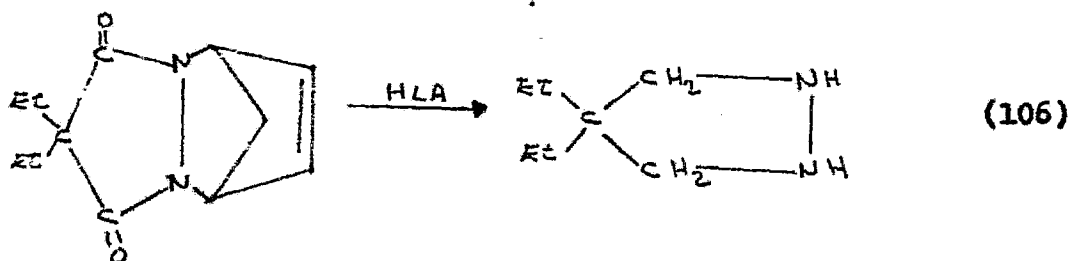
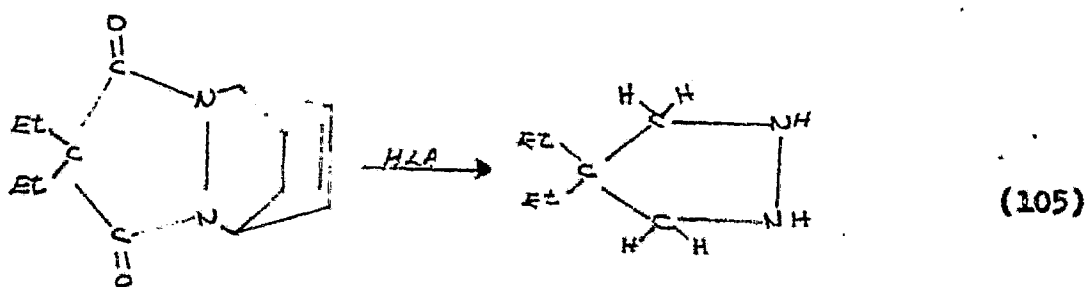
Las Lactamas al igual que las amidas de cadena abierta son usualmente reducidas a aminas cíclicas con HLA<sup>54</sup>. Elguero y colaboradores<sup>55</sup> hicieron un estudio sobre la reducción de 3-pirazolín-5-onas con HLA, obteniendo los siguientes resultados:



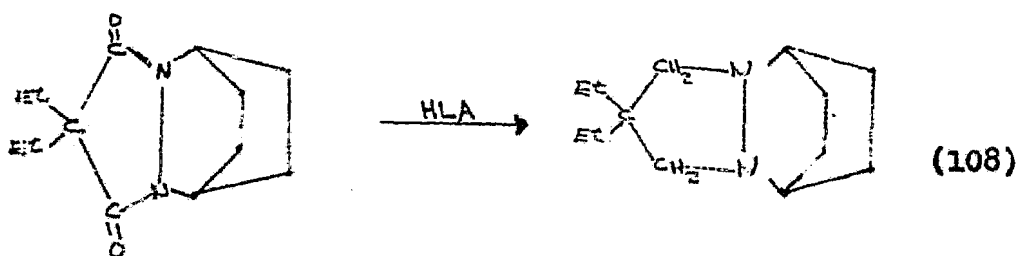


Por otro lado, Gillis y colaboradores<sup>56</sup> estudiaron la reducción de algunos derivados de 7,7-di-etil pirazolo [1,2- $\infty$ ] piridacina-6,8(7H)diona. Representando estas reacciones una nueva y eficiente ruta de síntesis para el sistema de anillo pirazolidina.

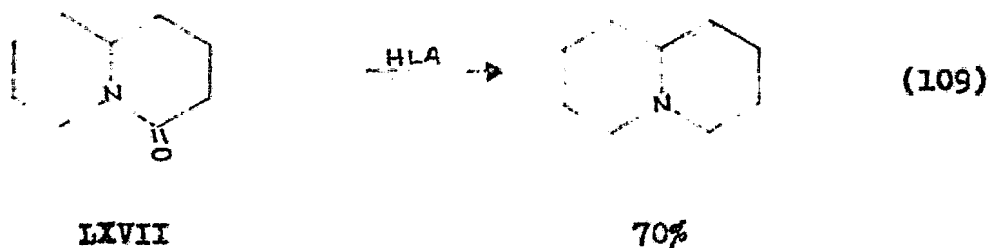




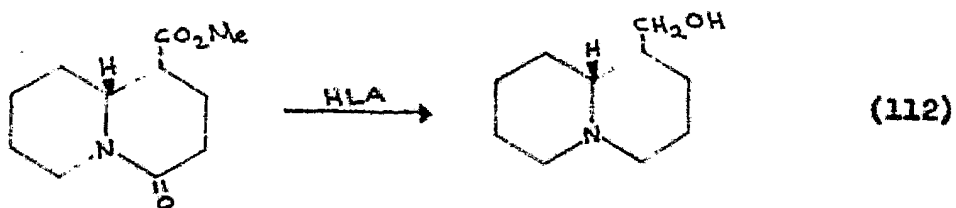
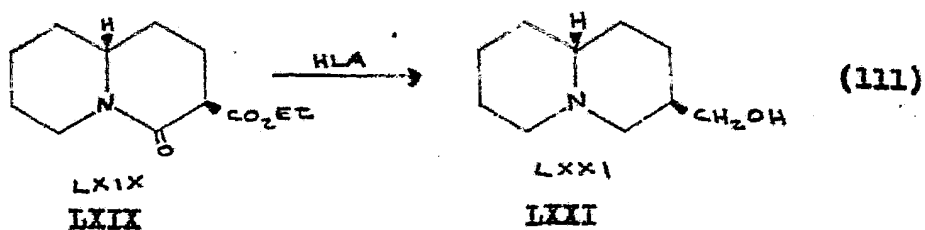
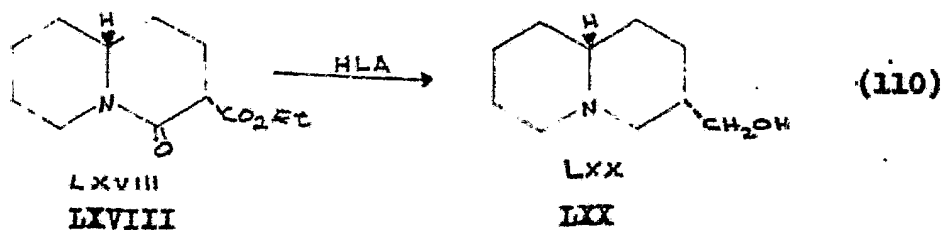
Sin embargo cuando el producto por reducir no tenía el doble enlace, no se producía la ruptura del anillo.



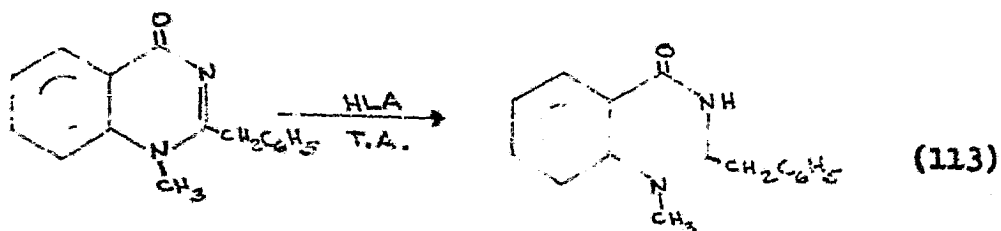
Las 4-oxoquinolizidinas<sup>57</sup> (LXVII) por acción del HLA produjo las quinolizidinas en buenos rendimientos:



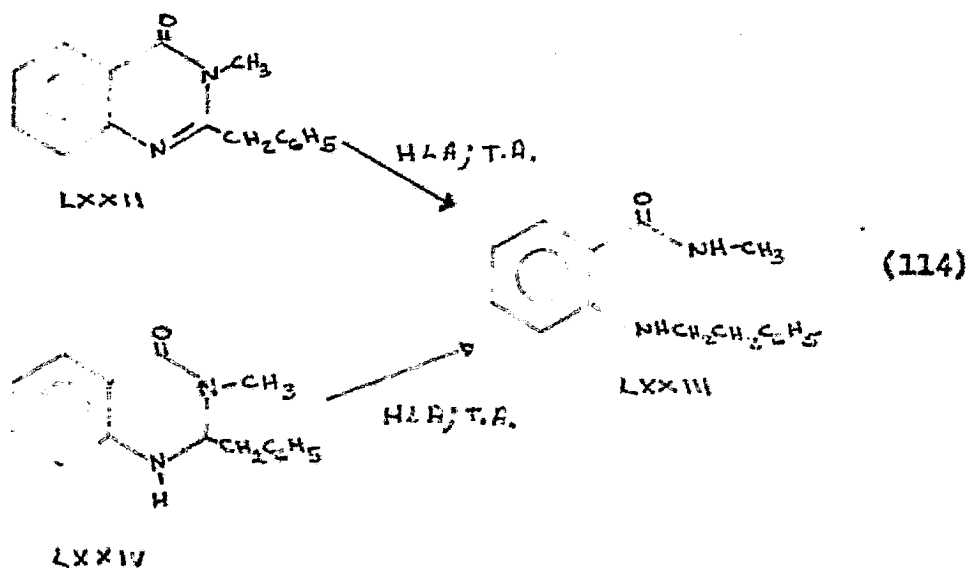
De igual manera las (+)-3-etoxicarbonil-4-oxoquinolizidinas (LXVIII y LXIX) produjeron las (+)-3-hidroximetilquinolizidinas [(+)-3-lupidinas] LXX y LXXI.



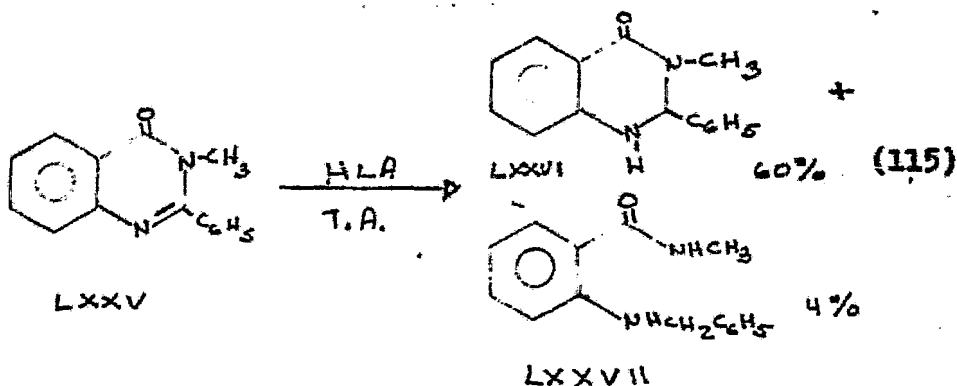
Parkrashi y Chakravarty<sup>58</sup> investigaron la reducción de una serie de varias 4-quinazolinonas estudiando el efecto en el producto resultante de los cambios en las condiciones de reacción y la posición de los sustituyentes:



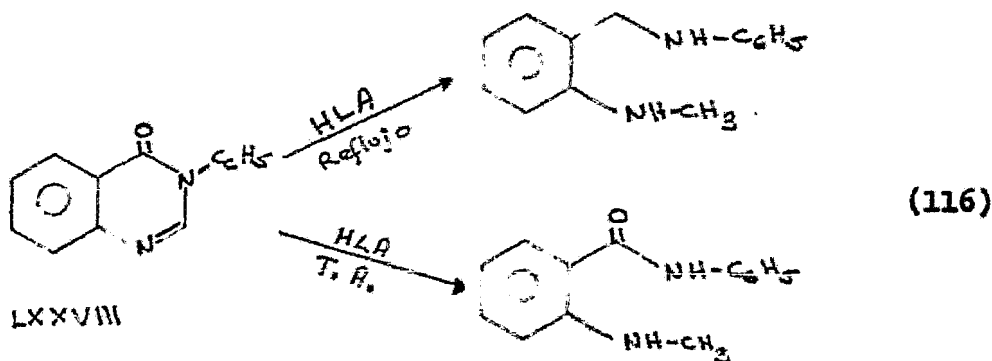
La reducción de 2-bencil-3-metil quinazolino-na (LXXII) con HLA a temperatura ambiente produjo  $\alpha$ -( $\beta$ -feniletilamino)-N-metil benzamida (LXXIII) con un 55% de rendimiento. Sin embargo el mismo compuesto puede obtenerse con mejores resultados y en menor tiempo a partir del derivado 1,2-dihidro (LXXIV).



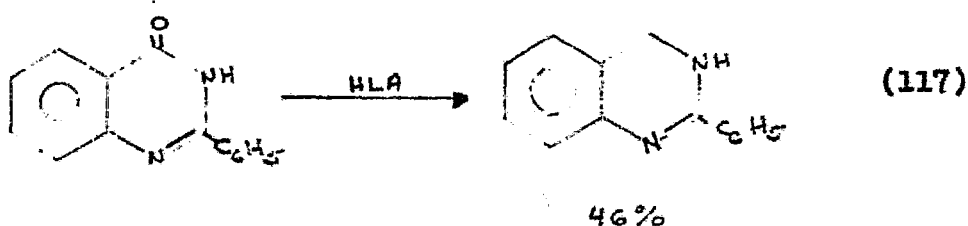
La 2-fenil-3-metil-4-quinazolinona (LXXV) produjo la o-bencilamino-N-metilbenzamida (LXXVI) y el derivado 1,2-dihidro(LXXVII) aunque en baja proporción.



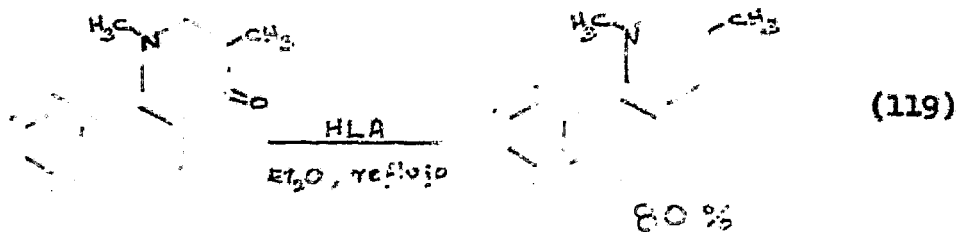
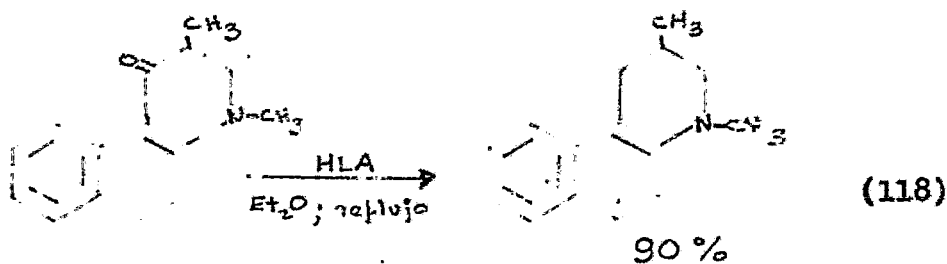
La 3-fenilquinazolinona (LXXVIII) tratada con HLA a diferentes temperaturas produjo:

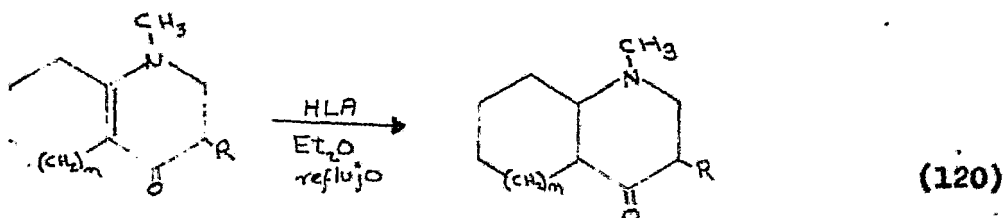


Sin embargo, las 4-quinazolinonas que no tenían ningún sustituyente en los átomos de nitrógeno, no sufrieron la ruptura en la posición 1,2.

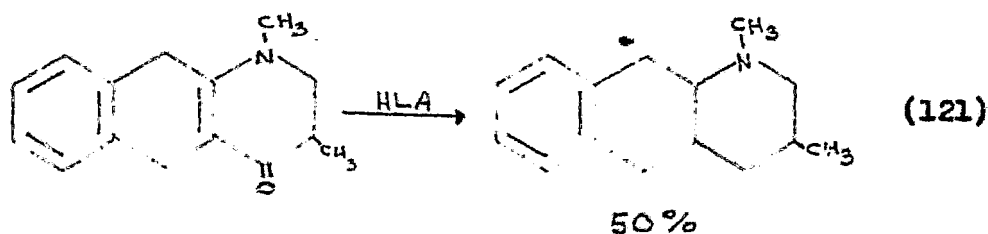


Zen-ichi y colaboradores<sup>59</sup> en sus estudios sobre alcaloides del Ergot hicieron la reducción de lactamas vinílicas con HLA, obteniendo los siguientes compuestos:

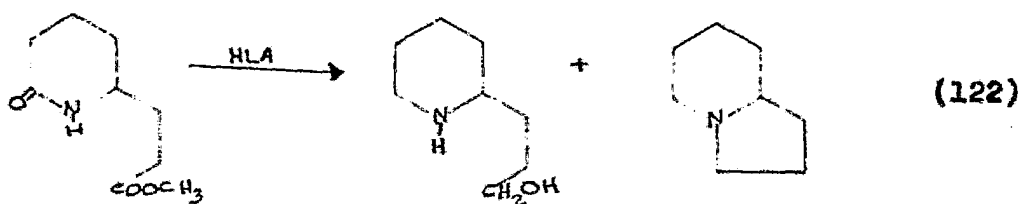




- a: n=2, R=H      40% a=1-metil-2,3,4a,5,6,7,8,8a-octahidro-4-(1H)-quinolona.
- b: n=2, R=CH<sub>3</sub>      50% b=1,3-dimetil-2,3,4a,5,6,7,8,8a-octahidro-4-(1H)-quinolona.
- c: n=1, R=CH<sub>3</sub>      60% c=1,3-dimetil-1,2,3,4a,5,6,7,7a-octahidro-4H-1-piridin-4-ona.



Segre y colaboradores<sup>60</sup> informaron la reducción de lactamas-ésteres, obteniendo el alcohol amino esperado y una base libre de oxígeno; siendo importante esta reducción porque esta ciclización representa una N-alquilación por medio de un éster en presencia de HLA.



En la Tabla siguiente se resumen los resultados obtenidos con otras lactamas.

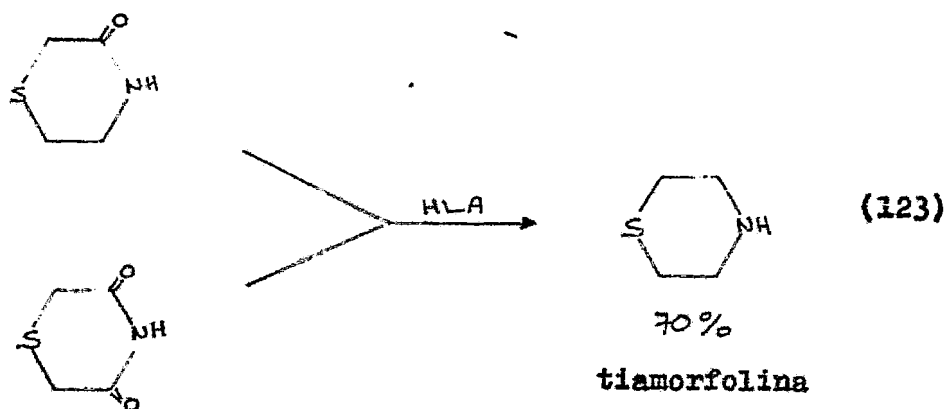
Tabla # 16

Reducción de Lactamas-Esteres con HLA

N-componente	Componente éster	Producto	Rend. %
2-piperidona	acetato de etilo	N-etilpiperidina	34
2-piperidona	benzoato de bencilo.	N-bencilpiperidina.	20
pirrolidina	acetato de etilo	N-etilpirrolidina.	22
piperidina	acetato de etilo	N-etilpiperidina	29
piperidina	benzoato de bencilo.	N-bencilpiperidina.	48

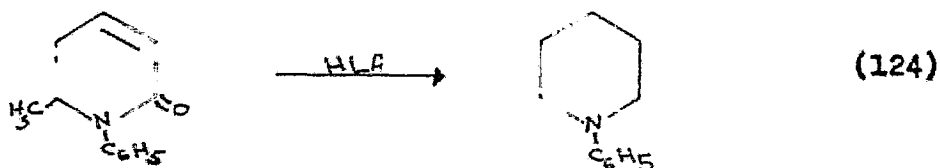


Sommers y colaboradores<sup>61</sup> en sus estudios sobre la síntesis de tiamorfolina encontraron una ruta por medio de la reducción de mono y dicetotiacinas con HLA obteniendo productos con menos impurezas que por otras rutas.



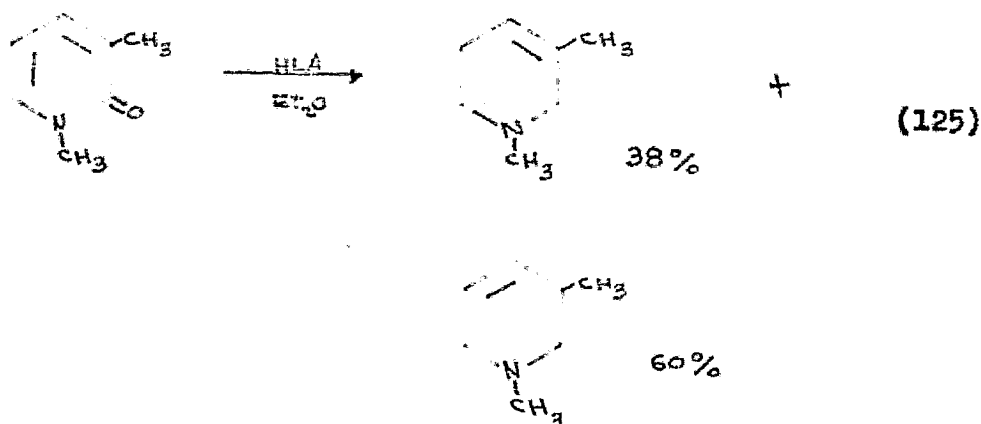
#### A.2.- Reducción con HLA-AlCl<sub>3</sub>.

La combinación de HLA con AlCl<sub>3</sub> también se ha utilizado para la reducción de lactamas. Los rendimientos de piperidinas a partir de caprolactamas  $\alpha, \beta$ -insaturadas (LXXIX) con HLA-AlCl<sub>3</sub> es superior al obtenido con HLA solo.



LXXXII

En contradicción a la reducción completa de lactamas  $\alpha, \beta$ -insaturadas, se ha descrito la reducción parcial de 2-piridonas tanto con el HLA solo como con el hidruro mezclado. Los rendimientos son bajos, menores a un 37%. Los porcentajes mostrados en la ecuación (125) son composiciones basadas sobre un 100%. El producto restante es la piperidina, cuya proporción en todos los casos estudiados fué menor a un 12%.



## II

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- House, H.O. "Modern Synthetic Reactions" 2nd. Ed. Chapter II pág. 45 Benjamin Inc. Philippines (1972).
- 2.- Brown, H.C. "Organic Synthesis Via Boranes" Wiley Interscience New York (1975).
- 3.- Fieser, L. and Fieser, M. "Reagents for Organic Synthesis" Vol. I pág 580 John Wiley New York (1972).
- 4.- Dauben, W.G.; Fonken, G.J. and Noyce, D.S. Journal of American Chemical Society 78, 2579 (1956).
- 5.- Dauben, W.G. and Bozak, R.E. Journal of Organic Chemistry 24, 1596 (1959).
- 6.- Nystrom, R.F. and Berger, R.A. Journal of American Chemical Society 80, 2896 (1958).
- 7.- Sonntag, O.V.; Seymour, L.; Becker, E.I. and Spoerri P.E. Journal of the American Chemical Society 75, (10) 2283 (1953).
- 8.- Schuster, D.I.; Palmer, J.M. and Dickerman, S.G. Journal of Organic Chemistry 31, 4881 (1966).
- 9.- Arumugan, N. and Shenbagamurthi, P. Tetrahedron Letters (22) 2251 (1972).
- 10.- Lloyd, D. and Read, J. Chemistry and Industry (London) 436 (1953).
- 11.- Ershov, V.V.; Volod'kin, A.A. and Portnykh, N.V. Bull. Acad. Sci. U.S.S.R. 1632 (1966).
- 12.- Schwartz, L.H. and Flor, R.V. Chemical Communication 18, 1129 (1968).
- 13.- Dean, D.O.; Dickinson, W.B.; Hoey, G.B. and Lester, Ch.T. Journal of American Chemical Society 76, 4988 (1954).

- 14.- Pierre, J.L.; Handel, H. and Baret, P. Journal of Chemical Society Chemical Communications 9, 551 (1972).
- 15.- Frankfeld, J.W. and Tyler, W.E. Journal of Organic Chemistry 36, (15) 2110 (1971).
- 16.- House, H.O. "Modern Synthetic Reactions" 2nd. Ed. Chapter II pág. 48 Benjamin Inc. Philippines (1972).
- 17.- Collins, D.J. and Hobbs, J.J. Chemistry and Industry (25) 1063 (1964).
- 18.- Romo, J.; Rosenkranz, G. and Djerassi, C. Journal of American Chemical Society 73, 5489 (1951).
- 19.- Shapiro, E.L.; Gould, D. and Hershberg, B. Journal of American Chemical Society 77, 2912 (1955).
- 20.- Dauben, W.G.; Blanz, E.J.; Jiu, J. and Micheli, R.A. Journal of American Chemical Society 78, 3752 (1956)
- 21.- Chinn, L.J. Journal of Organic Chemistry 27, 54 (1962).
- 22.- Lederer, F. and Ourisson, G. Bulletin de la Société Chimie de France (5), 1298 (1965).
- 23.- Nystrom, R.F. and Berger, R.A. Journal of American Chemical Society 80, 2896 (1958).
- 24.- Fieser, L.F. and Fieser, M. "Reagents for Organic Synthesis." Vol. I pág. 595 John Wiley N.Y. (1967).
- 25.- Blackwell, J. and Hickinbottom, W.J. Journal of American Chemical Society 75, 2283 (1953).
- 26.- Bokadia, M.M.; Brown, B.R.; Cobern, D.; Roberts, A. and Somerfield, G.A. Journal of Chemical Society 1658 (1962).

- 27.- Broome, J.; Brown, B.R.; Roberts, A. and White, M.  
J. Journal of Chemical Society 1406 (1960).
- 28.- Richer, J.C. and Eliel, E.L. Journal of Organic  
Chemistry 26, 972 (1961).
- 29.- Lansbury, P.T. Journal of American Chemical Socie-  
ty 83, 429 (1961).
- 30.- Lansbury, P.T. Chemistry and Industry 151 (1960).
- 31.- Lansbury, P.T. and Peterson, J.O. Chemistry and In-  
dustry 1756 (1962).
- 32.- Brown, H.C.; Wheeler, O.H. and Ichikawa, K. Tetra-  
hedron 1, 214 (1957).
- 33.- Walborsky, H.M. and Colombini, C. Journal of Orga-  
nic Chemistry 27, 2387 (1962).
- 34.- Bailey, J.W.; Hermes, M.E. and Klein, W. Journal of  
Organic Chemistry 28, 1724 (1963).
- 35.- Kraus, W.; Rothenwälder, W.; Sadlo, H. and Klein, G.  
Angew. Chem. Internat. Edit. 11, (7) 641 (1972).
- 36.- Wigfield, D.C. and Taymaz, K. Tetrahedron Letters  
(49), 4841 (1973).
- 37.- Pettit, G.R. and Bowyer, W.J. Journal of Organic  
Chemistry 25, 84 (1961).
- 38.- March, J. "advanced Organic Chemistry: Reactions,  
Mechanisms and Structure" pág. 896 Mc Graw Hill  
Inc. Tokyo (1968).
- 39.- Pettit, G.R.; Green, B. and Kasturi, T.R. Journal  
of Organic Chemistry 25, 875 (1960).
- 40.- Pettit, G.R. and Kasturi, T.R. Journal of Organic  
Chemistry 26, 4555 (1961).

- 41.- Kwart, H. and Null, G. Journal of American Chemical Society 81, 2765 (1959).
- 42.- Mac Millan, J. and Pryce, R.J. Journal of Chemical Society (C) 1818 (1971).
- 43.- Farrinj, V. Tetrahedron Letters 1147 (1958).
- 44.- Cross, B.E. and Stewart, J.G. Tetrahedron Letters (32), 3589 (1968).
- 45.- Brown, W.G. in R. Adams "Organic Reactions" Vol.VI pag. 469 John Wiley and Sons Inc. New York (1951).
- 46.- Glen, E.A. Journal of American Chemical Society 75, 2413 (1953).
- 47.- Gaylord, N.G. and Snyder, J.R. Chemistry and Industry (London) 1234 (1954).
- 48.- Klemm, L.H.; lee, D.H.; Santhanam, P.S.; White, D. V; Shabtai, J. and Olson, D.R. Journal of Organic Chemistry 37, (12) 2045 (1972).
- 48b.- Brown, H.G. "Hydroboration" pag. 239 W.A. Benjamin Inc. New York (1962).
- 49.- Filler, R. and Piasek, E. Journal of Organic Chemistry 28, 3400 (1963).
- 49b.- Hinman, R.L. Journal of American Chemical Society 78, 2463 (1956)
- 50.- Rice, L.M.; Armbrrecht, B.H.; Grogan, H.C. and Reid, E.E. Journal of American Chemical Society 75, 1750 (1953).
- 51.- Newman, M.J. and Fukunaga, T. Journal of American Chemical Society 82, 693 (1962).
- 52.- Mićović, V.M. and Mihailović, M.L.J. Journal of

- Organic Chemistry 18, 1190 (1953).
- 52b.- Gaylord, N.G. *Experientia* 10, (10) 423 (1954).
- 53.- Humber, L.G. and Davis, M.A. *Canadian Journal of Chemistry* 44, 2113 (1966).
- 54.- March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure" pag. 895 Mc Graw Hill Inc. Tokyo (1968).
- 55.- Elguero, J.; Jacquier, R. and Tizané, D. *Tetrahedron* 27, 133 (1971).
- 56.- Gillis, B.F. and Izydore, R.A. *Journal of Organic Chemistry* 37, 41 (1972).
- 57.- Lewis, H.R. and Shoppee, C.W. *Journal of Chemical Society (C)* 313 (1956).
- 58.- Pakrashi, S.G. and Chakravarty, A.K. *Journal of Organic Chemistry* 37, (20) 3143 (1972).
- 59.- Horii, Z.; Iwata, Ch. and Tamura, Y. *Chem. Pharm. Bull.* 10, (10) 940 (1962).
- 60.- Segre, A. and Viterbo, R. *Experientia* 14, (2) 54 (1958).
- 61.- Armiger, S.H. and Horrom, W. *Journal of American Chemical Society* 76, 1187 (1954).

## HIDRUROS DE ALCOXI ALUMINIO

## III

Los borohidruros de metales alcalinos y los correspondientes hidruros de aluminio de metales alcalinos, constituyen dos familias de agentes reductores de características bastante diferentes. Así, el borohidruro de sodio ( BHS ) en un extremo, reduce únicamente los grupos aldehído, cetona y cloruros de ácido con buenos rendimientos<sup>1</sup>, mientras que al usar el Hidruro de litio y aluminio ( HLA ) en el otro extremo, reduce prácticamente todos los grupos funcionales<sup>2</sup>.

Para síntesis orgánicas, son obvias las ventajas de no tener estos dos extremos, sino una serie de reactivos de actividades moderadas. Con tal objeto se han hecho investigaciones para incrementar la actividad de los reactivos de hidruro de boro y de disminuir la actividad de los compuestos del hidruro de aluminio. Así, se ha observado que la actividad del BHS puede ser incrementada por la adición de ciertas sales metálicas<sup>3</sup> y por la introducción de sustituyentes alcoxi<sup>4</sup>. Por otra parte, la modificación en disminuir la capacidad reductora del HLA por la introducción de sustituyentes



alcoxi, produce una serie de hidruros con diferente reactividad y estereoselectividad. Del hidruro de aluminio sodio y del hidruro de aluminio se han derivado una amplia variedad de alcoxihidruros con diferentes reactividades.

Del gran número de hidruros de alcoxi aluminio, especialmente los derivados de metoxi, etoxi y t-butoxi hidruro de litio y aluminio encuentran regular aplicación en síntesis orgánicas. En varios casos, los derivados alcoxi de hidruro de aluminio sodio son utilizados exitosamente.

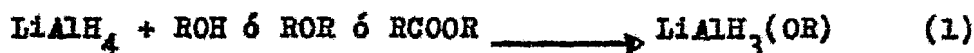
En este capítulo trataremos con la preparación - de un modo muy general- y las propiedades de estos hidruros de alcoxi aluminio con respecto a su selectividad y su estereoespecificidad en reacciones de reducción.

#### MÉTODOS DE OBTENCIÓN

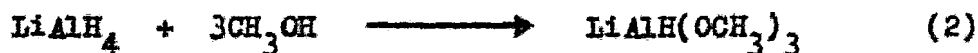
##### 1) Hidruros de Alcoxi Aluminio Litio

Estos reactivos se preparan convenientemente en el seno de la reacción, tratando soluciones de

normalidad conocida de HLA en éter, tetrahidrofurano (THF) o diglima con una cantidad definida del correspondiente compuesto alcoxi, tal como alcohol, éster, cetona o fenol<sup>5,6,7</sup>.



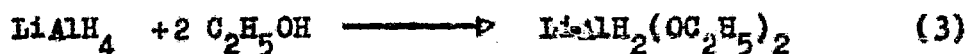
Al agregar 3 equivalentes molares de metanol a HLA en THF o diglima, se produce una solución estable de  $\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$ , la cual no presenta tendencia a desproporcionarse. La adición de cuatro moles de metanol produce  $\text{LiAl}(\text{OCH}_3)_4$ , precipitándose de la solución.



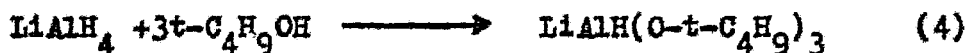
Se observó un camino diferente en la preparación de metoxi hidruro en éter, en la cual la adición de tres equivalentes de metanol, produce  $\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$  insoluble<sup>5,6</sup>.

Al tratar HLA en éter, THF o diglima, con dos moles de etanol se forma  $\text{LiAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$  casi puro; la reacción con tres moles de etanol da un producto que al parecer es en su mayoría  $\text{LiAlH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$  acompañado por cantidades significantes de derivados

dietoxi y tetraetoxi. En ambos casos el etanol puede ser reemplazado por la mitad de su cantidad, por acetato de etilo<sup>5,6,7,8,9</sup>.

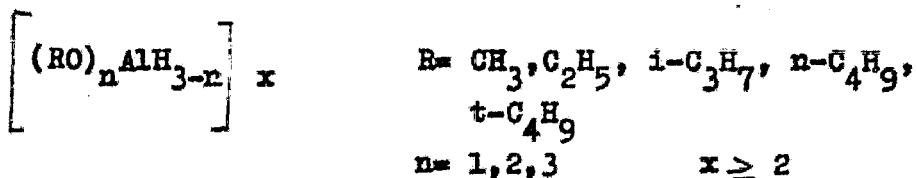


A diferencia del 2-propanol (cuyos aductos siempre se desproporcionan con HLA al derivado tetraisopropóxido y al hidruro padre<sup>6,10</sup>), el t-butanol (3 moles) con HLA en THF da soluciones estables de  $\text{LiAlH}(\text{O}-t-\text{C}_4\text{H}_9)_3$ <sup>5,6,11</sup>; de acuerdo a las medidas de asociación, este hidruro al parecer es monomérico.<sup>12</sup>

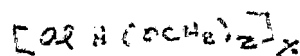
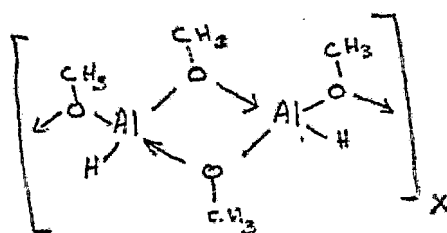
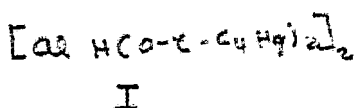
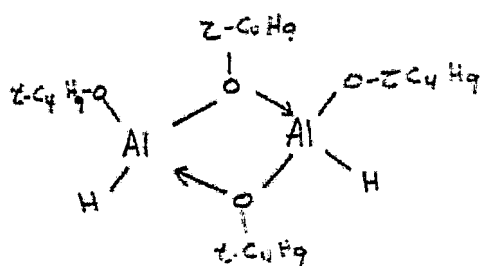


## 2) Hidruros de Alcoxi Aluminio.

Dependiendo de las concentraciones de los reactivos, una adición lenta de una cantidad calculada de alcohol al HLA en THF produce los hidruros de alcoxi aluminio del siguiente tipo:



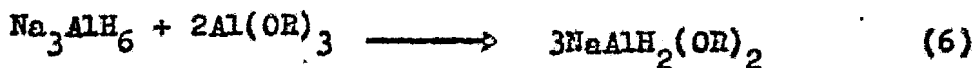
La estabilidad del  $AlE_2(OR)$  hacia la desproporcionalización en hidruro de aluminio y  $AlH(OR)_2$  disminuye con el aumento de ramificaciones por el lado alquilo de la cadena en el carbono  $\alpha$ ; el grado de asociación "x" disminuye en el mismo orden. En THF, el  $AlH(OR)_2$  existe como dímero (I), trímero o como polímero insoluble<sup>13</sup> (II).



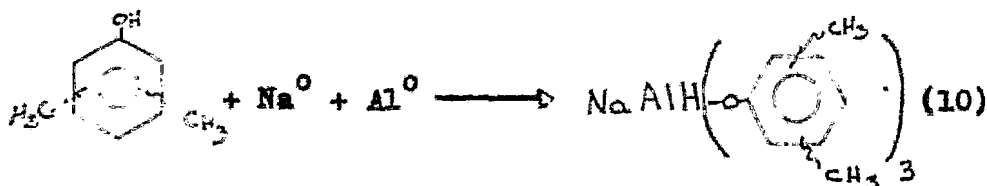
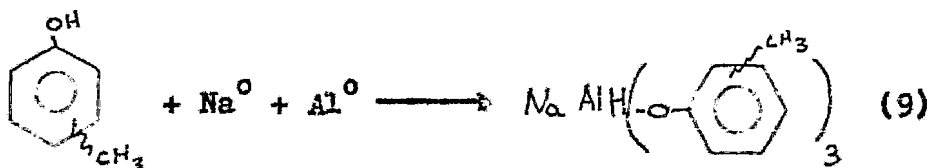
### 3) Hidruros de Alcoxi Aluminio Sodio.

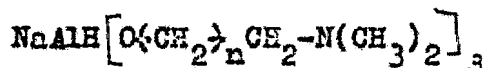
Los hidruros de di o trialcoxi aluminio sodio y los de aluminio bis o tris-(2-metoxi etoxi) se obtienen refluendo  $Na_3AlH_6$  ó  $NaAlH_4$  con trialcoxi aluminio en THF o con tris-(2-metoxi etoxi) aluminio en hidrocarburos aromáticos respectivamente<sup>14</sup>.





Series de hidrocarburos de alcoxi aluminio so-  
dio, tales como alcoxi, ariloxi,  $\omega$ -alcoxi alcoxi y  
 $\omega$ -dimetilamino alcoxi se sintetizan dejando alumi-  
nio y sodio metálicos, ambos suspendidos en disolven-  
tes aromáticos, reaccionando bajo presión de hidró-  
geno y a temperaturas elevadas (160-190°C) con al-  
coholes alifáticos, fenoles, metil fenoles, xileno-  
les,  $\omega$ -alcoxi alcanoles o  $\omega$ -dimetilamino alcan-  
les<sup>15,16</sup>.

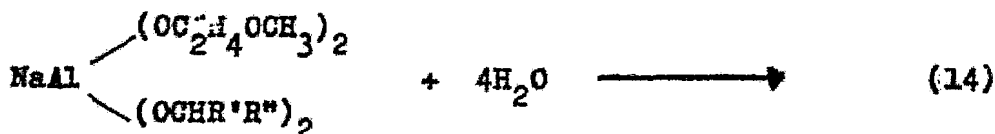
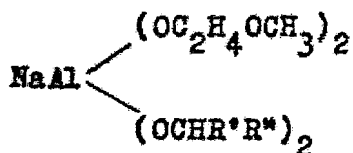
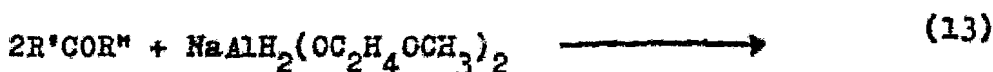


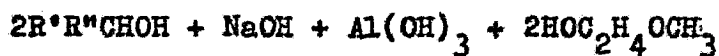


### GRUPOS FUNCIONALES ANALIZADOS

#### A.- Reducción de Aldehídos y Cetonas.

Bazant<sup>17</sup> y Capka<sup>18</sup> hicieron estudios sobre la reducción de grupos funcionales típicos con  $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$  (HMEAS), estableciendo la estequiometría de la reducción de compuestos carbonilo con acetona y acetofenona. Los resultados que se presentan en la Tabla #1 indican que una mol de éste hidruro puede reducir dos moles de la cetona, y que un exceso del 10% asegura una reducción completa; por analogía con otros hidruros complejos se podría describir la reducción con HMEAS de acuerdo a las ecuaciones 13 y 14.





donde R' = alquilo ó fenilo y  
R'' = alquilo, fenilo ó hidrógeno.

Tabla # 1

Reducción de Cetonas con  $NaAlH_2(OC_2H_4OCH_3)_2$

Acetona		Acetofenona	
Relación Molar hidruro/cetona	Cetona sin Reaccionar	Relación Molar hidruro/cetona	Cetona sin Reaccionar
0.430	15%	0.430	15%
0.450	12	0.475	7
0.475	5	0.510	2
0.490	3	0.570	0
0.520	1	0.640	0
0.540	0	-	-

La Tabla# 2 presenta los resultados de la reducción de una serie de aldehídos y cetonas, reacción que se lleva a cabo en 5-10 minutos.

Tabla # 2

Reducción<sup>a</sup> de Aldehídos y Cetonas con  $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$

Compuesto	Rel.molar	°C	Hr.	Producto	Repd.
butanal	0.55	30-80	0.1	1-butanol	97
3-fenil-2-propanal	1.10	30-85	2.0	3-fenil-1-propanol	97
3-fenil-2-propanal	0.50	5-15	2.5	3-fenil-2-propen-1-ol	94
acetofenona	0.55	20-40	0.1	1-fenil etanol	95
2,4,6-trimetilacetofenona	0.55	20-40	1.0	1-(2,4,6-trimetilfenil)etanol	10
2-metilpropanal	0.55	30-60	1.0	2-metil-1-propanol	97
octanal	0.55	30	1.0	1-octanol	97
benzaldehído	0.55	30-50	1.0	alcohol bencílico	96
acetona	0.60	30-50	0.1	2-propanol	95
4,4-dimetil-2-pentanona	0.60	30-50	0.1	4,4-dimetil-2-pentanol	95
2-metilciclohexanona	0.60	30-50	0.1	2-metil-ciclohexanol	95
benzofenona	0.60	30	0.2	difenilmetanol	90

<sup>a</sup>La reducción de estos compuestos se llevó a cabo por el procedimiento normal ( la solución del compuesto por reducir sobre la solución o suspensión del hidruro)



Puesto que los rendimientos en una reducción a gran escala generalmente son más bajos que los analíticos, cuatro compuestos fueron sometidos a una reducción a gran escala, los alcoholes formados fueron separados por destilación, presentándose los resultados en la Tabla # 3.

Tabla # 3

Reducción<sup>a</sup> de Aldehído y Cetonas a Gran Escala

Compuesto	Producto	Rendimiento
benzaldehído	alcohol benzílico	86.0
4-metil-2-pentanona	4-metil-2-pentanol	77.4
ciclohexanona	ciclohexanol	81.6
acetofenona	1-feniletanol	87.0

<sup>a</sup>La reducción de estos compuestos se llevó a cabo por el procedimiento invertido ( la solución o suspensión del hidruro se agrega sobre la solución del compuesto por reducir.

Estos resultados indican que aún en una reducción a ésta escala, los rendimientos son comparables con los obtenidos con otros hidruros complejos. El benzaldehído se reduce dando el alcohol correspondiente; con

$\text{LiAlH}_4$  85%<sup>19</sup>;  $\text{LiBH}_4$  91%<sup>20</sup>;  $\text{Na}(\text{OCH}_3)_3\text{BH}$  78%<sup>21</sup> y  $\text{NaAlH}(\text{OEt})_3$  77%<sup>22</sup>; la acetofenona es reducida a su alcohol correspondiente con  $\text{NaBH}_4$  78%<sup>20</sup>;  $\text{NaBH}(\text{OCH}_3)_3$  82%<sup>21</sup> y con  $\text{NaAlH}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$  77%.

Otro punto de interés que fue estudiado fue el efecto del disolvente y la concentración del hidruro en el curso de la reducción, presentándose los resultados en la Tabla # 4 utilizándose como modelo el butanal, dando en todos los casos 1-butanol con rendimientos cuantitativos.

Tabla # 4

Efecto del disolvente y la concentración del reactivo en la reducción de Butanal

Disolvente	Concentración de reactivo mol/lit	Temperatura °C	Tiempo de Reac. min.
Benceno	1.14	0-15	60
benceno	1.14	30-80	5
tolueno	2.98	110	45
xileno	2.24	135	45
éter dietílico	2.98	35	60

En la reducción de la 2,4,6-trimetil acetofenona se obtuvo el 10% del 1-(2',4',6'-trimetil fenil) etanol, independientemente del exceso y concentración del reactivo, del período de reacción y de la temperatura. Se encontró que una parte sustancial del reactivo se descomponía rápidamente y que la cantidad de hidrógeno correspondía aproximadamente a un hidrógeno activo por molécula de 2,4,6-trimetilacetofenona sin reducir.

En una cetona estéricamente impedida, la adición de un hidruro voluminoso a la ligadura C=O está aparentemente obstaculizada y de aquí, que el hidruro reacciona con el hidrógeno de la forma enólica.

También se investigó la selectividad de  $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$  con una serie de aldehídos y cetonas  $\alpha, \beta$ -insaturadas, mostrándose en la Tabla # 5 que podían obtenerse buenos rendimientos de alcoholes insaturados y, en el caso del cinnamaldehído se pudo obtener el alcohol saturado o insaturado dependiendo de las condiciones de reacción. En lo que a esto respecta, el presente hidruro se comporta como el HLA<sup>24</sup> y el Hidruro de aluminio Sodio<sup>25</sup> y difiere de reactivos más débiles tales como el Hidruro de Boro Sodio<sup>26</sup> y el  $\text{NaBH}(\text{OMe})_3$ , los cuales producen únicamente 3-fenil-2-propen-1-ol.

Tabla # 5

Reducción de Aldehídos y Cetonas  $\alpha, \beta$  -insaturadas.

Compuesto	Rel.Molar	°C	Hr.	Producto	Rend. %
2-butenal <sup>a</sup>	1.1	30-45	1.5	2-buten-1-ol	97
2-butenal <sup>b</sup>	0.5	-10-14	3.0	2-buten-1-ol	97
3-fenil-2-propenal <sup>a</sup>	1.1	30-85	2.0	3-fenil-1-pro panol	97
3-fenil-2-propenal <sup>b</sup>	0.5	5-15	2.5	3-fenil-2-pro pen-1-ol	94
4-metil-3-penten-2 -ona <sup>b</sup>	0.6	30-45	0.1	4-metil-3-pen ten-2-ol	95
2-ciclohexenona <sup>b</sup>	0.6	30-45	0.1	2-ciclohexenol	80

<sup>a</sup>Adición normal ( compuesto sobre hidruro). <sup>b</sup>Adición Inversa (hidruro sobre compuesto).

En lo concerniente a la estereoquímica de la reducción de alquilciclohexanonas con  $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_5\text{OCH}_3)_2$  desde el punto de vista de los isómeros cis y trans de los alcoholes formados, la tabla # 6 resume éstos resultados.

Tabla # 6

Proporción de Isómeros en los Productos de Reducción de  
Alquil Ciclohexanonas

Ciclohexanona	Temperatura °C	cis, %	trans, %
2-metil	-10	26	74
	30	28	72
	100	33	67
4-metil	-10	20	80
	30	21	79
	100	24	76
2-ter-butil	-10	64	36
	30	60	40
	100	62	38
4-ter-butil	-10	9	91
	30	8	92
	100	10	90

Por otra parte, los aldehídos y cetonas aromáticos hidroxilados, alcoxi, y amino sustituidos reaccionan con éste hidruro, en una proporción sustancialmente más alta que el HLA dando alcoholes hidroxilados metil sustituidos con buenos rendimientos; a temperaturas más altas estos aldehídos y cetonas, en los cuales la posición del

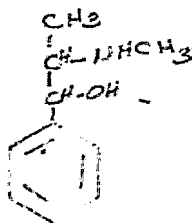
sustituyente en el anillo permite la formación de un ión carbonio estable, sufriendo fácilmente hidrogenólisis con éste hidruro dando toluenos, diarilmetanos o metil naftalenos sustituidos, con buenos rendimientos<sup>27-30</sup>.

A partir de 1961 Cervinka<sup>31</sup> ha realizado una serie de trabajos de reducción de metil alquil(aril) cetonas<sup>32</sup>, (di)aril cetonas<sup>33</sup>, ciclohexil aril cetonas<sup>34</sup> y fenil mesitil cetona<sup>35</sup> con hidruros de alcoxi litio aluminio ópticamente activos obteniendo los alcoholes secundarios dextro o levorotatorios.

Cervinka<sup>32</sup> en su intento de reducir cetonas con HLA en presencia de (-)-mentol o (+)-borneol fracasó, encontrando que la reacción se efectuaba si las reducciones se llevaban a cabo en presencia de amino alcoholes, los cuales podrían ser separados de la reacción y así no podría distorcionar la actividad óptica de los alcoholes obtenidos de la reducción. Para las reducciones utilizó siempre pares de amino alcoholes como (-)-quinina y (+)-quinidina; (-)-cinconidina y (+)-cinconina, ambos en éter dietílico.

Las reducciones fueron hechas en presencia de (-)-efedrina (III), configuración en la cual los átomos

de carbono que tienen el grupo hidroxilo y el grupo metilamino, cuentan con la configuración de (-)-quinina y (-)-cinconidina. Siendo presentados los resultados de las reducciones parciales en la Tabla # 7 (en la hoja siguiente).



III

Se puede observar que las metil alquil cetonas al ser tratadas con HLA en presencia de 1 mol de amino alcoholes levorotatorios como (-)-quinina, (-)-cinconidina y (-)-efedrina dan metil alquil carbinoles (IVa-IVe). Las metil aril cetonas dan metil aril carbinoles dextro rotatorios (Va-Ve).

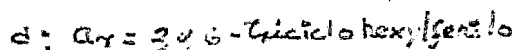
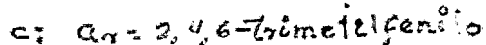
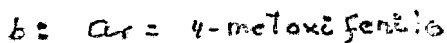
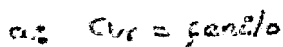
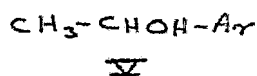
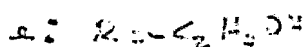
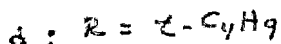
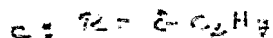
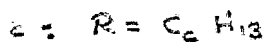
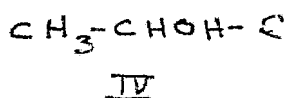


Tabla # 7

Reducción Asimétrica de Metil Alquil(Aril) Cetonas con  
HLA en presencia de amino alcoholes.

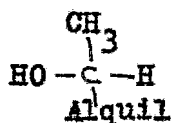
ROH	Condic. de Reducción <sup>a</sup>		Rend. óptico %	Configuración Absoluta	Rend. %
IVa	A	0.00	-	S	68
IVb	A	+ 0.65	6.5	S	78
	B	+ 0.59	5.9	S	32
IVc	A	+ 0.34	6.4	S	66
	C	+ 0.73	13.7	S	78
	E	- 0.10	1.9	R	75
IVd	A	+ 0.85	10.8	S	78
	B	+ 0.62	7.9	S	82
	C	+ 0.81	10.3	S	76
	E	- 0.36	6.7	R	76
IVe	A	+ 0.53	2.3	S	85
	D	- 0.72	2.7	R	87
Va	A	+ 20.40	48.0	R	89
	B	+ 5.30	12.5	R	90
	C	+ 5.53	13.0	R	—
	D	- 9.84	23.2	S	88
	E	- 7.68	18.1	S	91
Vb	A	+ 19.40	—	R	84
	C	+ 9.52	—	R	—
	D	- 8.12	—	S	82
	E	- 6.10	—	S	88



ROH	Condic. de Reducción <sup>a</sup>		Rend. óptico %	Configuración Absoluta	Rend. %
Vc	A	+21.45	41.1	R	79
	C	+ 1.75	3.4	R	—
	D	- 1.71	3.3	S	84
	E	- 0.57	1.1	S	92
Vd	A	+ 5.20	15.8	R	82
Ve	A	+ 1.16	1.5	R	88

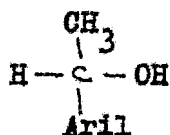
<sup>a</sup>Las reducciones se llavaron a cabo en presencia de: A (-)-quinina, B (-)-cinconidina, C(-)-efedrina, D(+)-quinidina y E (+)-cinconina.

Por otro lado, una reducción en presencia de amino alcoholes dextrorrotatorios como la (+)-quinidina y (+)-cinconina da como resultado metilalquil carbinoles levorrotatorios de configuración R (VI) y metil aril carbinoles levorrotatorios de configuración S (VII).



R(-)

VI



S(-)

VII

En la Tabla # 7 se observa que los rendimientos ópticos de las metil alquil cetonas son bajos y dependen del tamaño del grupo alquilo; en cambio los rendimientos ópticos de las reducciones de metil aril cetonas son notablemente altos, el rendimiento disminuye con sustituciones en el núcleo aromático.

La coordinación del grupo fenilo con grupos nucleofílicos en éste caso con pares de electrones del nitrógeno del amino alcohol usado, es facilitado por causa de la configuración del núcleo aromático con el grupo carbonilo catalizado por iones  $\text{Li}^+$  presentes y así el estado de transición asimétrica debería ser reversible como en el caso de la reducción de las metil alquil cetonas.

En base a estos resultados, Cervinka<sup>33</sup> redujo diaril cetonas asimétricas bajo las mismas condiciones a alcoholes parcialmente ópticamente activos, con el fin de determinar sus configuraciones absolutas, desconocidas a finales de 1964.

Las cetonas que trataron fueron: fenil-o-toluil cetona (VIII), fenil mesitil cetona (IX), fenil-l-naftil cetona (X), fenil-9-antril cetona (XI) y fenil-p-toluil ceto-

na(XII) dándose los resultados en la Tabla # 8 .

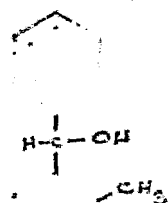
Tabla # 8

Reducción Asimétrica de Cetonas con HLA-alcaloides.

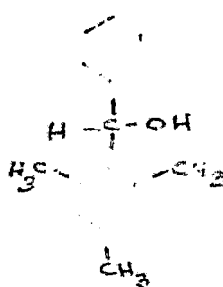
Cetona	Producto	HLA con 1 mol de		
		(-)-quini na	(+)-quini dina	(+)-cinconi na
VIII	fenil-o-tolil carbinol	+2.85	-2.50	-2.50
IX	fenil mesitil carbinol	-58.69	+19.85	+35.20
X	fenil-1-naf- til carbinol	-9.53	+3.11	+1.16
XI	fenil-9-antril carbinol	-13.80	+12.62	+1.07
XII	fenil-p-tolil carbinol	0.0	0.0	0.0

Por las relaciones empíricas estéricas inferidas puede predecirse que los alcoholes ópticamente activos, formados por la reducción de diaril cetonas con HLA en presencia de (-)-quinina pertenescan, como los metil alquil carbinoles, a las series S representados por los diagramas de proyección plana(XIIIa-XIIIId). La configura

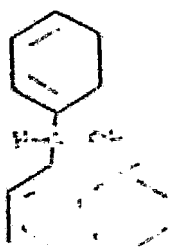
ción R (XIVa-XIVd) correspondería a los alcoholes preparados por reducción en presencia de (+)-quinidina o (+)-cinconina.



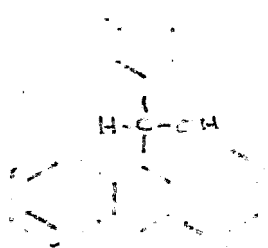
XIII<sub>a</sub> S(+)



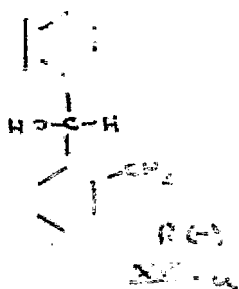
S(+)  
XIII<sub>b</sub>



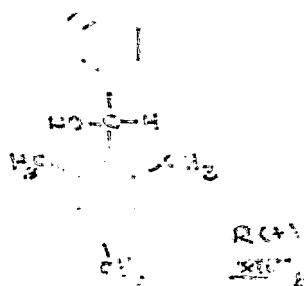
XIII<sub>c</sub> S(+)



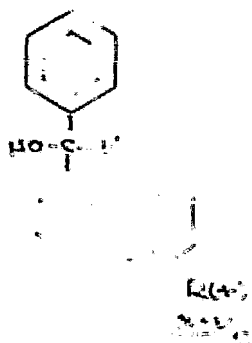
S(+)  
XIII<sub>d</sub>



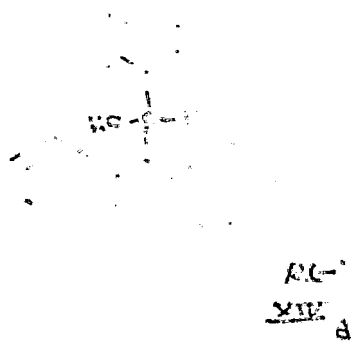
R(+)  
XIII<sub>e</sub>



R(+)  
XIII<sub>f</sub>



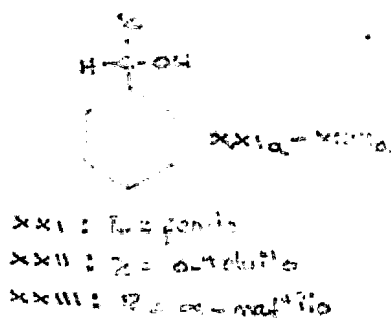
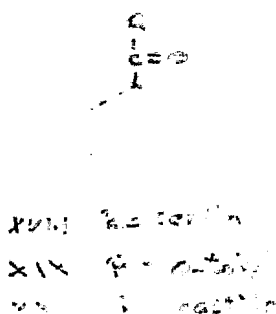
R(+)  
XIII<sub>g</sub>

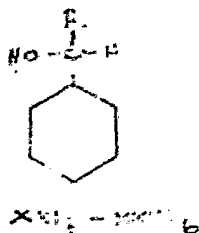


R(+)  
XIII<sub>h</sub>

En otro trabajo, Cervinka y Bolovsky<sup>34</sup> realizan la reducción de metil ciclohexil cetona (XV) en presencia de (-)-quina produciendo S (+)-metil ciclohexil carbinol (XVI); en presencia de (+)-cinconina o (+)-quinidina se produce R (-)- metilciclohexil carbinol (XVII). Los rendimientos ópticos, similarmente a aquellos obtenidos en las reducciones asimétricas de metil alquil cetonas son relativamente bajos, 3.69% en presencia de (-)-quinina, 3.16% en presencia de (+)-cinconina y 2.8% en presencia de (+)-quinina.

De una relación estérica empírica se puede predecir que los alcoholes ópticamente activos formados por reducción de ciclohexil aril cetonas (XVIII-XX) con HLA en presencia de (-)-quinina, tienen igual que metil aril carbinoles, configuración R representada por los diagramas de proyección (XXIa-XXIIIa). Los alcoholes preparados en presencia de (+)-cinconina o (+)-quinidina tienen configuración S (XXIb-XXIIIb).





En la tabla #9 se presentan los resultados de la reducción asimétrica de estas ciclohexil aril cetonas usando como disolvente éter y en donde A es (-)-quinina, B(+)-cinchonina y C (+)-quinidina

Tabla # 9

Reducción Asimétrica de Ciclohexil Aril Cetonas con HLA en presencia de Amino Alcoholes

Cetona	Amino Alcohol	Producto
XV	A	XVI
	B	XVII
	C	XVII
XVIII	A	XXIa
	B	XXIb
	C	XXIb
XIX	A	XXIIa
	B	XXIIb
	C	XXIIb
XX	A	XXIIIa
	B	XXIIIb
	C	XXIIIb

Cervinka y Belovsky<sup>35</sup> estudiaron la influencia del disolvente y del catión del hidruro complejo sobre el curso de las reducciones asimétricas, encontrando que este tipo de reducción está influenciada considerablemente por el disolvente, pudiendo hacerse la generalización de que en el caso de éteres acíclicos comunes y de benceno, siempre se forma el mismo enantiómero (Tablas # 10 y 11)

Tabla # 10

Reducción Asimétrica de acetofenona en presencia de (-)-quinina y en diferentes solventes.

Disolvente	Temp. °C	Rend. Óptico	Configuración	
éter dietílico	35	-20.40	48.0	R
tetrahidrofurano	0	0.88	2.1	S
tetrahidrofurano	20	- 2.06	4.9	S
tetrahidrofurano	40	2.90	6.8	S
tetrahidrofurano	60	- 4.03	9.5	S
benceno	40	+10.14	23.9	R
éter diisopropílico	40	+ 1.18	2.8	R

Tabla # 11

Efecto del disolvente en la Reducción Asimétrica de Diaril Cetonas en presencia de Alcaloides de Cincona.

Cetona	En presencia de (-)-quinina		Configuración
	Configuración	Configuración	
fenil-o-tolil + 2.85 cetona	S	+ 0.38	S
fenilmesitil -58.69 cetona	S	- 2.77	S
fenil-1-naftil- 9.53 cetona	S	+ 9.66	R
fenil-9-antril-13.80 cetona	S	+16.95	R
	En presencia de (+)-quinidina		
fenil-o-tolil - 2.50 cetona	R	- 0.50	R
fenilmesitil +19.85 cetona	R	+ 2.54	R
fenil-1-naftil+ 3.11 cetona	R	0.0	-
fenil-9-antril+12.62 cetona	R	-16.93	S

Un cambio a THF el cual tiene una alta habilidad de solvatación produce una gran cantidad del otro antípodo ; esto revela una disminución del rendimiento óptico y nos lleva a éste antípodo como producto predomi-



nante en la mezcla de reacción. Este fenómeno puede ser demostrado particularmente con los alcaloides de la cincona como se muestra en la Tabla # 11.

La influencia del disolvente en el curso asimétrico de la reducción, está íntimamente conectado con el catión presente en el hidruro complejo. La adición nucleofílica sobre el grupo carbonilo es generalmente catalizada por cationes y su eficiencia está ligada con la habilidad de coordinación y es incrementada en la serie  $\text{Li}^+, \text{Na}^+, \text{K}^+$ . (Tabla # 12).

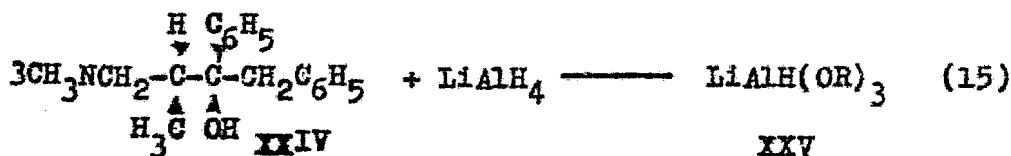
Tabla # 12

El Efecto del Hidruro Usado en el Curso de la Reducción Asimétrica de Acetofenona en Presencia de (-)-quinina.

La proporción de  $\text{XAlH}_4$ :(-)-quinina:cetona 1.1:1.1:1.0

X Disolvente	Temp. °C	Rend. óptico	Configuración
Li Tetrahidro furano	60	- 4.03	9.4 S
Na Tetrahidro furano	60	+ 0.62	1.5 R
Li Benceno	40	+10.14	23.9 R
Na Benceno	40	+ 0.12	0.3 R

Por otra parte, Yamaguchi<sup>36</sup> encontró que otro de los factores que influyen en el curso de la reducción es el tiempo de almacenamiento del agente reductor y la homogeneidad o heterogeneidad de la mezcla de reacción; así, al reducir metil fenil cetona con un alcoxi hidruro (XXIV ecuación 15) se forma el isómero R(+)-metilfenil carbinol con 75% de rendimiento al tener tres minutos de preparado el agente reductor; mientras que cuando éste tenía una hora de preparado la reacción da un 66% del enantiómero S(-).

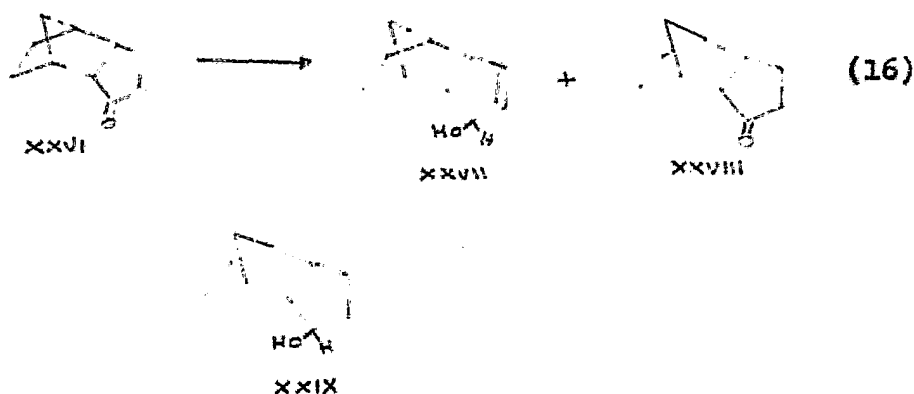


en donde R es el grupo alcoxi quiral de (XXIV)

Si al preparar el agente reductor y después de tres minutos se adiciona la cetona agitando solo para mezcla, se forma un 82% del isómero R(+) y cuando el reductor se agita cuarenta minutos antes de que se le agregue la cetona, da 62% del isómero S(-).

En lo concerniente a la reducción simultánea de un doble enlace y de un grupo carbonilo con  $\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$  Brown y Weissman<sup>37</sup> han informado la reducción del 3-oxo-ciclopenteno obteniendo 90% del alcohol

insaturado y al reducir el 5-oxo-endo-triciclo 5.2.1.  $O^{2,6}$ -3-deceno (XXVI) obtienen aproximadamente cantidades iguales del alcohol insaturado (XXVII), de cetona saturada (XXVIII) y un porcentaje menor del alcohol (XXIX) en comparación con otros hidruros y con variación de disolvente tal como se muestra en la Tabla # 13 (hoja siguiente)



Por otra parte el hidruro  $LiAlH(O-t-C_4H_9)_2$  efectúa saturación selectiva de un doble enlace conjugado como en el 5-oxo-endo-triciclo [5.2.1.0<sup>2,6</sup>] deca-3,8-dieno<sup>38</sup> (XXX) y en el 8-oxo-cis-biciclo-[3.2.0] hepta-3,6-dieno<sup>39</sup> (XXI) obteniéndose con alto rendimiento las cetonas correspondientes con el doble enlace intacto.



XXX



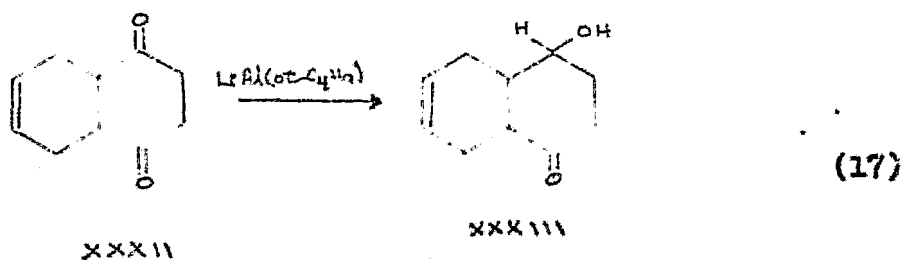
XXXI

Tabla # 13

Reducción de 5-oxo-endo-triciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-3-eno  
con Hidruros Metálicos.

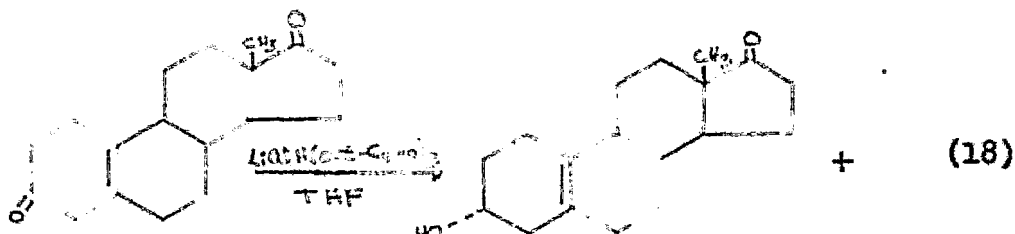
Hidruro	% XXVII	% XXVIII	% XXIX
LiAlH <sub>4</sub> (éter etílico)	67	12	21
LiAlH <sub>4</sub> (tetrahydrofurano)	0	67-100	0-32
LiAlH(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	45	41	14
LiAlH(O-t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub>	0	84	15
NaBH <sub>4</sub>	0	0	100
AlH <sub>3</sub>	64-86	7-33	1-19

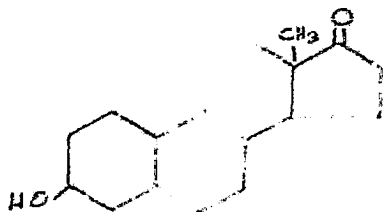
El LiAlH(O-t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub> es usado satisfactoriamente en la reducción selectiva de un grupo carbonilo en dicetonas cíclicas; como en el caso de la 1,4-diceto-cis-trans  $\Delta^6$ -octalina (XXXII) que se reduce al cetol (XXXIII).



LA aplicación del  $\text{LiAlH}(\text{O}-t-\text{C}_4\text{H}_9)_3$  en las series de los esteroides ha hecho posible un buen número de reducciones de alta selectividad y estereoespecificidad no alcanzados con el  $\text{LiAlH}_4$  o el  $\text{NaBH}_4$ .

Las diferencias en las proporciones de la reducción de los 3-,7- y 17-ceto esteroides permiten que la reducción ocurra selectivamente en el C-3 carbonílico. Por ejemplo, la reducción del 3,17-diceto estr-5-(10)-eno da origen a dos hidroxicetonas en una relación de 15:1<sup>40</sup>.





La alta estereoespecificidad lograda con el  $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9)_3$  se ilustra por los rendimientos casi cuantitativos de los alcoholes ecuatoriales obtenidos de los 3-ceto esteroides<sup>41-46</sup> así como también por los altos rendimientos cuantitativos de los 3- $\beta$ -<sup>42,43</sup>, 7 $\beta$  - y 17 $\beta$  -hidroxi derivados obtenidos en la reducción de los 3-, 7- y 17-ceto esteroides, respectivamente. (Tabla# 16). Además, los 16-ceto esteroides son reducidos selectivamente a los 16 $\beta$  alcoholes. Así, 3-oxo-4-colesteno y el 3-oxo-5-colesteno producen el 3 $\beta$ -hidroxi-4-colesteno y el 3 $\beta$ -hidroxi-5-colesteno respectivamente. Ambos productos están prácticamente libres de isómeros 3 $\alpha$  (1%). La 3-colestanona da el epímero 3 $\beta$  casi pura (98.5%).

Se observaron resultados similares cuando el ceto esteroide está sustituido con bromo en las posiciones 2 $\alpha$ -, 2 $\beta$ -, 4 $\alpha$ -, 4 $\beta$  - y 16 $\beta$  -. Por ejemplo, la reducción de la 2 $\alpha$ -bromo-3-colestanona da un producto crudo cuyas constantes físicas son casi idénticas con aquellas del alcohol 3 $\beta$  puro.

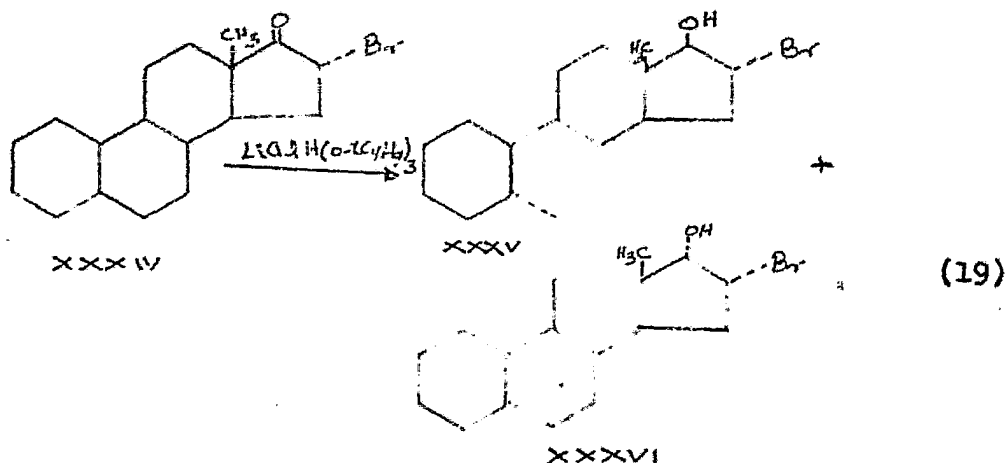
Tabla # 14

Porcentaje de Isómero ecuatorial en la Reducción de  
Cetonas esteroideas con Diferentes Hidruros

	HLA	BHS	TEHLA	HLA- $\text{AlCl}_3$
colestán-3-ona	88	85	99	100
coprostan-3-ona	93	87	97	94
colest-4-en-3-ona	74	95	100	-
colest-5-en-3-ona	87	83	100	-
colestán-7-ona	-	58	86	-
$\Delta^5$ -androstén-17-ona-3 $\beta$ -acetato	-	-	100	-
$\Delta^8$ -lanostenona	100	-	100	-
alcanfor	90	-	25	-
4-metilciclohexanona	81	85	84	-

donde HLA= $\text{LiAlH}_4$ ; BHS= $\text{NaBH}_4$ ; TEHLA= $\text{LiAlH}(\text{O}-t-\text{C}_4\text{H}_9)_3$ .

Mientras que la reducción de los 16 $\alpha$ -bromo-17-ceto esteroides (XXXIV) por otros hidruros en un medio polar produce una inversión en el C-16, la reducción con  $\text{LiAlH}(\text{O}-t-\text{C}_4\text{H}_9)_3$  en solventes no polares, da origen a los 16 $\alpha$ -bromo-17-alcoholes epiméricos (XXXV) y (XXXVI) ecuación 19.



Aparte de su estereoespecificidad, el  $\text{LiAlH}(\text{O}-\text{C}_4\text{H}_9)_3$  presenta otras ventajas en comparación con el hidruro de aluminio litio o el hidruro de boro sodio. Así, cuando se requieren condiciones de reacción severas con el fin de reducir el grupo ceto en cetonas conjugadas, el doble enlace no es atacado<sup>47</sup>. La reducción de grupos cetónicos se lleva a cabo sin fisión de los grupos acetoxi, benzóiloxi o aún formiloxi en el C-3, C-16 ó C-17; y los anillos de epóxido así como los de lactona, permanecen i nalterados. Así, en contraste al hidruro de aluminio litio ó al hidruro de boro sodio, el  $\text{LiAlH}(\text{C}_4\text{H}_9)_3$  probó ser el único, que en las series cerdenólidos y bufadienófilos reducía selectivamente los grupos carbonilo o formilo dejando intacto el anillo butenólido así como también el hexadienólido.



B.- Reducción Estereoespecífica de Cetonas Mono y Bicíclicas.

Los resultados obtenidos en las reducciones de cetonas mono y bicíclicas con hidruros de alcoxi aluminio (Tabla# 15 y 16) revelan que el  $\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$  es más

Tabla # 15

Reducción Estereoespecífica de cetonas monocíclicas con Hidruros Metálicos

Cetona	Rend. del Alcohol trans %				
	HLA	LTMA	LTEA	LTBA	SDMA
2-metilciclopentanona	77	56	77	72	-
2-metilciclohexanona	80	38	73	70	72
3-metilciclohexanona	98	-	-	14	-
4-metilciclohexanona	81	-	-	84	78
2-t-butilciclohexanona	42	36	-	46	38
4-t-butilciclohexanona	92	59	-	90	91
3,5-dimetilciclohexanona	16	47	-	17	-
2,2-dimetil-4-t-butilciclohexanona	95	84	-	98	-
3,3,5-trimetilciclohexanona	58	92	83	93	57

donde HLA= $\text{LiAlH}_4$ ; LTMA= $\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$ ; LTEA= $\text{LiAlH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$   
 LTBA= $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9)_3$ ; SDMA= $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_3)_2$ .

Tabla # 16

Reducción Estereoespecífica de Cetonas Bicíclicas con  
Hidruros Metálicos.

Cetona	Rend.del alcohol isómero pre dominante %		
	HLA	LTMA	LTBA
Noralcanfor <sup>a</sup>	90	98	93
Alcanfor <sup>b</sup>	93	99	94
5-oxobiciclo 2.2.1 hept-2-eno	91	-	77
isopinocanfona <sup>b</sup>	89	98	84
fencona <sup>a</sup>	-	97	-
7-isopropiliden-5-oxobiciclo 2.2.1 hept-2-eno <sup>a</sup>	89	-	93
7-isopropiliden-2-oxobiciclo 2.2.1 heptano <sup>a</sup>	94	-	98
2-exo-dimetilaminometil-3-oxo biciclo 2.2.1 -heptano <sup>c</sup>	82	-	62
3-oxobiciclo 3.1.0 hexano <sup>d</sup>	89	-	88
2-oxobiciclo 3.2.1 octano <sup>d</sup>	90	-	92
(-)-cedran-2-ona <sup>e</sup>	70	83	-
(-)-isocedran-2-ona <sup>f</sup>	93	99	-

donde HLA= $\text{LiAlH}_4$ ; LTMA= $\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$ ; LTBA= $\text{LiAlH}(\text{O}-t-\text{C}_4\text{H}_9)_3$

<sup>a</sup>el isómero predominante es endo <sup>b</sup>el isómero predominante  
es exo <sup>c</sup>el isómero predominante es 2-exo-dimetilaminometil  
3-endohidroxibiciclo 2.2.1 heptano <sup>d</sup>el isómero predominan

te es *cis*<sup>e</sup> el isómero predominante es (-)-cedran-2-ol <sup>f</sup> el isómero predominante es (-)-neoiscedran-2-ol.

estereoselectivo que cualquiera de los hidruros siguientes:  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{LiAlH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$  ó  $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9)_3$ . En comparación con el  $\text{LiAlH}_4$ , el  $\text{LiAlH}(\text{CH}_3)_3$  da preferencialmente un ataque por el lado menos impedido del plano del carbonilo en sistemas de cetonas rígidas (Tabla # 17). Así cetonas bicíclicas tales como el alcanfor, noralcanfor, isopinoalcanfor y fencona se reducen con el  $\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$  a los dos posibles alcoholes termodinámicamente menos estables con alta pureza isomérica. En sistemas monocíclicos menos rígidos tales como 2-alkil ciclopentanonas (Tabla # 18) y 2-metil ciclohexanona, este hidruro da sustancialmente menor cantidad del alcohol más estable que el  $\text{LiAlH}_4$  ó el  $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9)_3$ .

Por otra parte, el  $\text{LiAlH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$ , el  $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$ , y el  $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9)_3$  ( el último con algunas excepciones) reducen cetonas mono y bicíclicas a los dos alcoholes epiméricos en una proporción cercana a la realizada con  $\text{LiAlH}_4$ .

Tabla # 17

## Reducción de Cetonas Cíclicas y Bicíclicas.

Cetona	Hidruro	% alcohol menos estable
3,3,5-trimetil ciclohexanona	$\text{LiAlH}_4$	52 <sup>a</sup>
	$\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$	75 <sup>e</sup>
	$\text{LiAlH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$	83 <sup>e</sup>
	$\text{LiAlH}(\text{O-t-C}_4\text{H}_9)_3$	54 <sup>e</sup>
	$\text{LiAlH}(\text{O-t-C}_4\text{H}_9)_3$	73 <sup>e</sup>
norcalcanfor	$\text{LiAlH}_4$	89 <sup>b</sup>
	$\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$	98 <sup>b</sup>
	$\text{LiAlH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$	85 <sup>b</sup>
	$\text{LiAlH}(\text{O-t-C}_4\text{H}_9)_3$	93 <sup>b</sup>
alcanfor	$\text{LiAlH}_4$	92 <sup>c</sup>
	$\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$	99 <sup>c</sup>
	$\text{LiAlH}(\text{O-t-C}_4\text{H}_9)_3$	93 <sup>c</sup>
isopinocanfona	$\text{LiAlH}_4$	89 <sup>c</sup>
	$\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$	98 <sup>c</sup>
	$\text{LiAlH}(\text{O-t-C}_4\text{H}_9)_3$	84 <sup>c</sup>
2-metilciclopen tanona	$\text{LiAlH}_4$	24 <sup>d</sup>
	$\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$	44 <sup>d</sup>
	$\text{LiAlH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$	23 <sup>d</sup>
	$\text{LiAlH}(\text{O-t-C}_4\text{H}_9)_3$	28 <sup>d</sup>
2-metilciclohe xanona	$\text{LiAlH}_4$	24 <sup>d</sup>
	$\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$	69 <sup>d</sup>
	$\text{LiAlH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$	26 <sup>d</sup>
	$\text{LiAlH}(\text{O-t-C}_4\text{H}_9)_3$	30 <sup>d</sup>
2-t-butilciclo hexanona	$\text{LiAlH}_4$	58 <sup>d</sup>
	$\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$	64 <sup>d</sup>
	$\text{LiAlH}(\text{O-t-C}_4\text{H}_9)_3$	54 <sup>d</sup>

donde <sup>a</sup>el alcohol inestable es trans; <sup>b</sup>el alcohol inestable es exo; <sup>c</sup>el alcohol inestable es endo; <sup>d</sup>el alcohol inestable es cis.

Tabla # 18

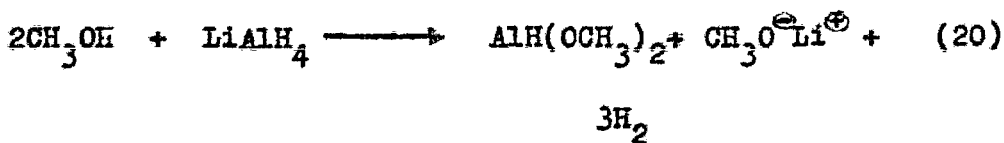
Reducción de Ciclopentanonas 2-sustituídas con Hidruros de Aluminio Complejos.

Ciclopentanona	Modo de Adición	HLA							
		EDE	TEF	DME	TEA	PYD	LTMA	LTBA	HLA <sup>a</sup>
2-metil	N <sup>b</sup>	74	80	83	68	-	54	-	83
	I <sup>c</sup>	78	83	-	-	83	54	72	-
2-etil	N	72	76	75	67	-	40	-	73
	I	75	81	-	-	82	38	71	-
2-isopropil	N	45	66	70	37	-	28	-	47
	I	43	72	-	-	72	37	53	-
2-ciclopentil	N	54	66	79	45	-	33	-	62
	I	-	-	-	-	75	26	68	-
2-fenil	N	61	59	64	44	-	30	-	58
	I	61	59	-	-	53	24	52	-

donde HLA=LiAlH<sub>4</sub>; EDE=éter dietílico; TEF=tetrahidrofurano; DME=dimetoxietano; TEA=triethylamina; PYD=piridina; LTMA=LiAlH(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; LTBA=LiAlH(O-t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>; <sup>a</sup>con AlCl<sub>3</sub>; <sup>b</sup>N=adición normal(cetona sobre hidruro); <sup>c</sup>I=adición inversa(hidruro sobre cetona).

En el caso de la 3,3,5-trimetil ciclohexanona (XXXVII), el  $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9)_3$  forma en contraste con el hidruro de litio y aluminio, el alcohol más estable resultante del ataque del lado menos impedido del plano del grupo carbonilo. Por otra parte comparado con el hidruro de litio y aluminio, la estereoespecificidad observada del  $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9)_3$  en la reducción de 5-oxobiciclo[2.2.1]hepteno (dihidronorcalcanfor), y el 3-exo-dimetilaminometil-2-oxobiciclo[2.2.1]heptano es baja.

El fracaso del  $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9)_3$  para dar alta estereoselectividad (esperada por su voluminosidad) fue atribuido a diferentes mecanismos involucrados en las reducciones de cetonas impedidas con  $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9)_3$  y  $\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$ <sup>48,49</sup>. Además la composición significativamente diferente de productos provenientes de la reducción del 2,4'-dioxobiciclohexil metano por el hidruro de litio y aluminio,  $\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$  y el  $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9)_3$  ha llevado a la suposición de que el  $\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$  no se formó, pero el  $\text{AlH}(\text{OCH}_3)_2$  se formó de acuerdo a la ecuación (20) siendo realmente el agente reductor.



La asociación relativamente alta encontrada recientemente para las soluciones de  $\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$  en THF, permite la suposición que la agregación molecular de este hidruro puede ser la responsable de la alta estereoselectividad del hidruro formado<sup>12</sup>.

Los resultados cinéticos obtenidos de la reacción del  $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9)_3$  con cetonas monocíclicas<sup>50</sup> parecen excluir el "product development control" (pág 55)<sup>51</sup> para la reducción de la 3,3,5-trimetil ciclohexanona (XXXVII), 4-t-butil ciclohexanona (XXXVIII), 3,5-dimetil ciclohexanona (XXXIX) y 3,3,5,5-tetrametil ciclohexanona (XL); "Steric Approach Control" (pág 55) parece ser aplicable en la formación del alcohol ecuatorial en (XL).

El porcentaje de isómero trans en el producto de reducción de (XLI)<sup>52</sup> parece ser más determinado por el factor eclipsante que por los factores de acercamiento estérico<sup>40</sup>.

Las proporciones constantes determinadas para el ataque de los compuestos (XXXVII-XLI) por el lado axial y ecuatorial usando  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$  y  $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9)_3$  sostienen el concepto del "Steric Approach

Control" pero sugieren que el " Product Development Control" juega a lo más un papel menor, especialmente en las reacciones con hidruro de aluminio<sup>47</sup>.

### C.- Reducción de Acidos Carboxílicos y Anhídridos de Acido.

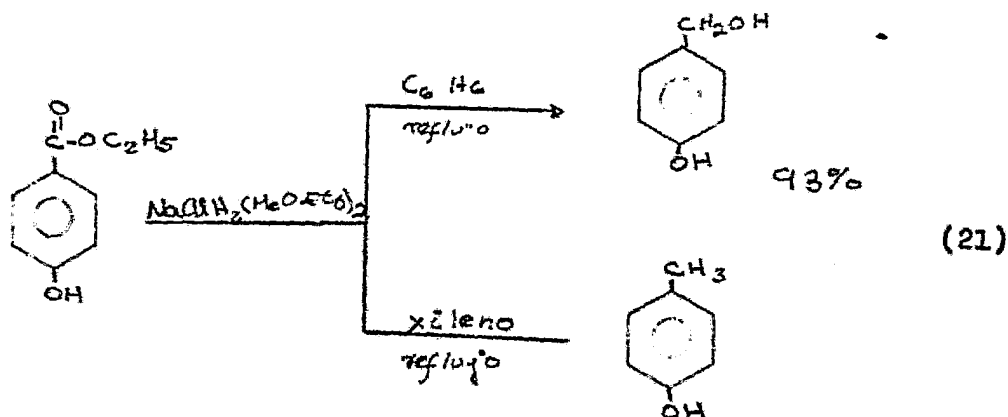
Los ácidos carboxílicos y los anhídridos de ácido se reducen fácilmente a los alcoholes y dioles correspondientes por el  $\text{LiAlH}_2(\text{OCH}_3)_2$  o más rápidamente por el  $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$ <sup>17,53</sup>. Usando el último hidruro pueden obtenerse también excelentes rendimientos de los mismos productos al reducir las sales de sodio o bromo magnesio de los ácidos carboxílicos. Este hidruro presenta cierta selectividad en la reducción de ácidos ceto carboxílicos a dioles o lactonas<sup>53</sup>. Los ácidos carboxílicos aromáticos hidroxilado, alcoxi y amino sustituidos pueden reducirse fácilmente con  $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$  para dar los hidroxilado metil derivados en altos rendimientos. Condiciones más severas (80-145°C) dan lugar a la hidrogenólisis de los ácidos o- y p-sustituidos, produciendo con altos rendimientos los correspondientes metil fenoles, metil naftoles, alcoxi toluenos o toluidinas<sup>27-30</sup>.



El  $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9)_3$  no ataca a los ácidos carboxílicos, ofreciendo así una posibilidad de reducir selectivamente otros sustituyentes en presencia de un grupo carboxílico libre<sup>54,55</sup>. por otra parte, los anhídridos de ácidos cíclicos son reducidos por éste hidruro para formar lactonas. Sin embargo se recomienda en vez de usar el  $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9)_3$  para la síntesis de lactonas usar el hidruro de litio y aluminio a bajas temperaturas ( $-55^\circ\text{C}$ ) y más aún el boro hidruro de sodio que es más versátil.

#### D.- Reducción de Esteres

Los ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos reaccionan lentamente con el  $\text{NaAlH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$  en Tetrahidrofurano de 0 a  $65^\circ\text{C}$  y rápidamente con  $\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$  para formar alcoholes y dioles. La reacción con  $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$  en hidrocarburos aromáticos a  $80^\circ\text{C}$ , es muy rápida dando excelentes rendimientos de los mismos productos. De la misma forma éste hidruro reduce enlaces benéflicos C-O formando ya sea el alcohol o el alcano correspondiente en muy buenos rendimientos<sup>56</sup>. (Ecuación 21)



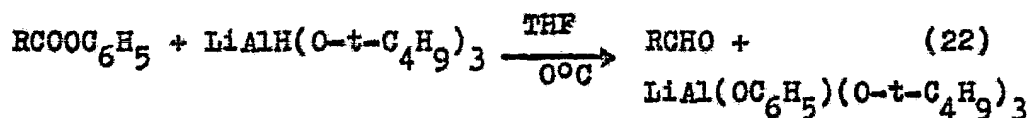
Pueden prepararse alcoholes alílicos aromáticos con buenos rendimientos, por la reducción de ésteres conjugados (adición inversa a  $20-30^\circ\text{C}$ ) usando el  $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ . Para éste propósito, el  $\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$  probó ser el más útil.

Se logra una reducción selectiva del etil-vitamina-A-carboxilato con el  $\text{NaAlH}(\text{C}_2\text{H}_5)(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ , el cual cuando es usado en solución de un hidrocarburo normal alifático de  $\text{C}_{6-8}$  no afecta el sistema de doble ligadura conjugada y da un rendimiento del 95% de Vitamina A.

Pueden prepararse con buenos rendimientos varios 4-metilhexahidropiracín-1-il derivados por hidrogenólisis de 4-etoxicarbonilhexahidropiracinas-1-sustituídas con  $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$ .

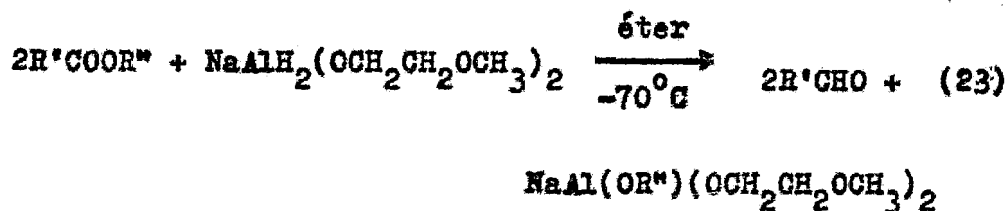
Aunque el  $\text{LiAlH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$  puede emplearse para la reducción de  $\alpha$ -amino ésteres a  $\alpha$ -aminoaldehídos, el  $\text{AlH}(\text{i-C}_4\text{H}_9)_2$  parece ser el reactivo preferido dando mayores rendimientos del producto.

El  $\text{LiAlH}(\text{O-t-C}_4\text{H}_9)_3$  no reacciona con alquilésteres de ácidos carboxílicos aromáticos, pero reduce los alquilésteres de ácidos carboxílicos alifáticos en una proporción muy baja<sup>54,55</sup>. Una gran diferencia entre la velocidad de transferencia del primer y segundo hidruro a fenil ésteres, nos llevan al desarrollo de un nuevo método para la conversión de ácidos carboxílicos a los correspondientes aldehídos vía los fenil ésteres (ecuación 22)<sup>57</sup>.



Los rendimientos más altos de aldehído (aprox. 70%) se obtienen por la reducción de ésteres fenílicos de ácidos carboxílicos no sustituidos alifáticos, alicíclicos y aralifáticos. Una excepción es el carboxilato de fenil ciclopropano, el cual como el benzoato de fenilo, no produce el aldehído correspondiente.

Alternativamente, el  $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$  puede usarse para la reducción de ésteres a aldehídos de acuerdo a la ecuación 23<sup>58</sup>.



En este caso, los rendimientos más altos de aldehído (80-90%) se obtienen a partir de metil o 2-metoxietil ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos; los rendimientos disminuyen con la longitud o ramificación del sustituyente  $\text{R}^n$ , siendo los ésteres t-butílico y fenílicos nada reactivos. Los ésteres de ácidos carboxílicos de arenos y aralcanos dan rendimientos más bajos generalmente (30-50%).

Las reactividades tanto del  $\text{LiAlH}(\text{O}-t-\text{C}_4\text{H}_9)_3$ <sup>57</sup> como del  $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$ <sup>58</sup> son comparados en la Tabla # 19 con las del  $\text{AlH}(\text{i}-\text{C}_4\text{H}_9)_2$  y del  $\text{NaAlH}_4$ , recomendados anteriormente para la síntesis de aldehídos a partir de ésteres.

Tabla # 19

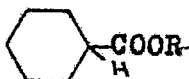
Esteres	Rend. de Aldehídos %			
	LTBA <sup>a</sup>	SDMA <sup>b,c</sup>	ADB	HSA <sup>c</sup>
CH <sub>3</sub> COOR	71 <sup>c</sup>	92	-	-
ClCH <sub>2</sub> COOR	67 <sup>c</sup>	-	-	-
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> COOR	77	-	-	-
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> COOR	63 <sup>c</sup>	-	88 <sup>e</sup>	81 <sup>d</sup>
i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> COOR	71	88 <sup>d</sup>	80 <sup>e</sup>	-
CH <sub>3</sub> CH=CHCOOR	33	-	-	-
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -COOR	67 <sup>c</sup>	81	-	-
ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOR	-	-	78 <sup>e</sup>	-
CN(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOR	-	-	-	25 <sup>d</sup>
n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> COOR	71 <sup>c</sup>	86	85 <sup>d</sup>	85 <sup>e</sup>
Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CCl <sub>2</sub> COOR	-	-	-	66 <sup>d</sup>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> COOR	-	-	82 <sup>e</sup>	-
n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> COOR	-	84	-	-
n-C <sub>9</sub> H <sub>19</sub> COOR	-	82	-	-
n-C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> COOR	-	-	88 <sup>d</sup>	76 <sup>d</sup>
CH <sub>2</sub> =CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> COOR	-	-	-	60 <sup>d</sup>
n-C <sub>17</sub> H <sub>35</sub> COOR	-	-	50 <sup>d</sup>	-
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH=CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> COOR	-	70	-	66 <sup>d</sup>
COOR(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> COOR	-	-	90 <sup>e</sup>	74 <sup>e</sup>
	70 <sup>c</sup>	-	-	-

Tabla # 19  
(continuación)

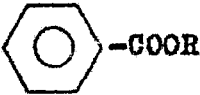


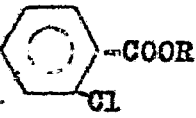
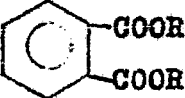
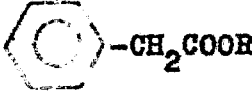
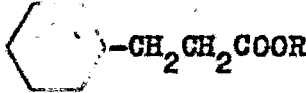




Esteres	LTBA <sup>a</sup>	SDMA <sup>b,c</sup>	ADB	HSA <sup>c</sup>
	0	38	74 <sup>f</sup>	48 <sup>d</sup>
	-	-	70 <sup>d</sup>	-
	-	-	48 <sup>d</sup>	-
	-	-	-	43 <sup>e</sup>
	-	-	86 <sup>g</sup>	52 <sup>e</sup>
	73	78 <sup>d</sup>	86 <sup>f</sup>	-
	-	-	-	88 <sup>e</sup>
	-	49	-	-

Tabla # 19  
(continuación)

Estereos	LTBA <sup>a</sup>	SDMA <sup>b,c</sup>	ADB	HSA <sup>c</sup>
 -CH=CHCOOR	60 <sup>c</sup>	-	-	46 <sup>e</sup>
 -OCH <sub>2</sub> COOR	49 <sup>c</sup>	-	-	-
 COOR	-	-	-	81 <sup>d</sup>

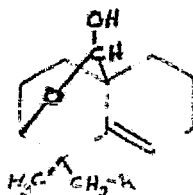
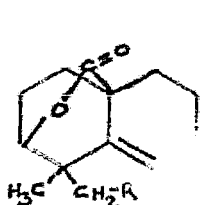
en donde LTBA=LiAlH(O-t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>3</sub>; SDMA=NaAlH<sub>2</sub>(OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; ADB=AlH(i-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>; HSA=NaAlH<sub>4</sub>; <sup>a</sup> para R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> reducción en tetrahydrofurano; <sup>b</sup> Reducción en éter a -70°C; <sup>c</sup> Adición inversa (hidruro sobre éster); <sup>d</sup> para R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; <sup>e</sup> para R=CH<sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario; <sup>f</sup> para R=i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; <sup>g</sup> para R=n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

## E.- Reducción de Lactonas:

Las Lactonas se reducen con  $\text{LiAl}(\text{OCH}_3)_3$ <sup>37,54</sup> o  $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$ <sup>17,53</sup> a los correspondientes dioles tan rápido como con el Hidruro de litio y aluminio. Por otra parte, la reducción lenta poco usual de lactonas por  $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9)_3$  a los dioles<sup>54</sup>, se utiliza para la reducción parcial de  $\gamma$ -lactonas a lactoles.

Mientras que el hidruro de litio y aluminio reduce ambos grupos carbonilo en un sistema  $\gamma$ -enol lactona, el  $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9)_3$  produce los cetoles con altos rendimientos. En el último caso se recomienda la preparación y aislamiento del  $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9)_3$  por separado, en lugar de su preparación in situ, porque se obtienen así productos más puros y con mejores rendimientos.

Lactonas de terpenos del tipo (XLII) con  $\text{LiAlH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$  a lactoles, dando derivados del isocromanol (XLIII) con rendimientos del 89-96%<sup>55</sup>.



(24)

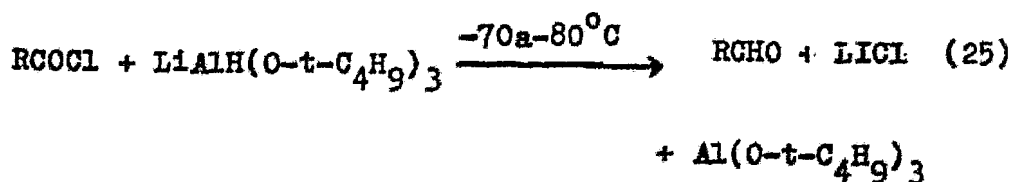
donde  $\text{R}=\text{H}$ ;  $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$



F.- Reducción de Halogenuros de Acidos Carboxílicos.

Los cloruros de ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos se reducen rápidamente con  $\text{LiAlH}(\text{O}-t-\text{C}_4\text{H}_9)_3$ <sup>37,54,55</sup>,  $\text{LiAlH}(\text{O}-t-\text{C}_4\text{H}_9)_3$ <sup>54,55</sup>,  $\text{NaAlH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$  y  $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$ <sup>17,53</sup> a los alcoholes correspondientes con rendimientos comparables a los obtenidos usando hidruro de litio y aluminio. Estos alcoxihidruros pueden encontrar aplicación en las reducciones de cloruro de ácido en donde la presencia de otros sustituyentes reducibles, o dobles en laces conjugados hacen necesario el uso de algún agente reductor selectivo. Así, el alcohol cinnámico<sup>17,55,60</sup> y los ciclopropenil carbinoles de anillos sustituidos pueden prepararse en buenos rendimientos a partir del cloruro de ácido insaturado correspondiente por reducción con  $\text{LiAlH}(\text{O}-t-\text{C}_4\text{H}_9)_3$ ,  $\text{NaAlH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$  y  $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$ .

Es de interés especial la reducción parcial de cloruros de ácidos carboxílicos a los aldehídos correspondientes usando un equivalente de  $\text{LiAlH}(\text{O}-t-\text{C}_4\text{H}_9)_3$  en tetrahidrofurano o mejor en diglima (método inverso) de acuerdo a la ecuación 25<sup>11</sup>.



Los aldehídos aromáticos p- y m-sustituídos o dialdehídos se preparan por éste método con un rendimiento del 60 al 90%; aldehídos o-sustituídos en rendimientos un poco más bajos; y aldehídos alifáticos o alicíclicos en rendimientos de 37 al 60%<sup>60</sup> (Ver tabla # 20).

Tabla # 20

Reducción de Cloruros de Acido con  $\text{LiAlH}(\text{O}-t-\text{C}_4\text{H}_9)_3$ .

Cloruro de ácido	Rend. Aldehído %
benzoilo	81
p-toluilo	61
p-t-butilbenzoilo	77
p-nitrobenzoilo	84
m-nitrobenzoilo	88
o-nitrobenzoilo	77
p-cianobenzoilo	87
p-carbetoxibenzoilo	48
p-clorobenzoilo	81
m-clorobenzoilo	76
o-clorobenzoilo	41
p-metoxibenzoilo	60
m-metoxibenzoilo	66
o-metoxibenzoilo	27
tereftaloilo	82
isoftaloilo	77

Tabla # 20  
(continuación)

Cloruro de ácido	Rend. Aldehído
$\alpha$ -naftoilo	84
$\beta$ -naftoilo	58
nicotinoilo	69
cinamaloilo	71
n-butiroleilo	37
isobutiroleilo	57
caproilo	41
crotonoilo	48
adipoilo	53
fumaroilo	59
ciclopropancarboxoilo	42
ciclobutancarboxoilo	46
ciclohexancarboxoilo	56

Como la doble ligadura conjugada no se ataca mediante éste procedimiento, pueden prepararse así un buen número de cinamaldehídos sustituidos o aldehídos alifáticos insaturados y y dialdehídos en buenos rendimientos <sup>60</sup>.

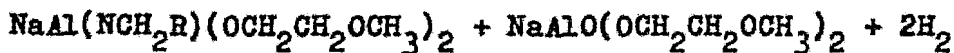
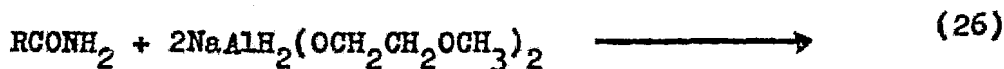
También pueden sintetizarse fluorcaldehídos por reducción de fluoruros de fluoracilo con  $\text{LiAlH}_4(\text{O}-t-$

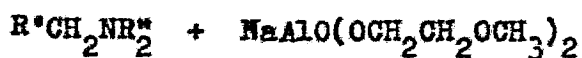
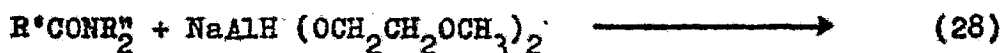
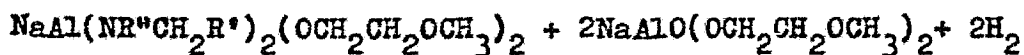
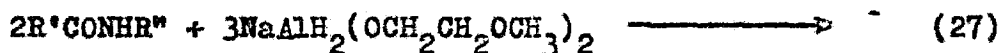
$C_4H_9)_3$ ; con otros hidruros se lleva a cabo una hidrogenólisis de la ligadura C-F.

El uso de  $NaAlH(O-t-C_4H_9)_3$  se recomienda para la reducción de cloruros de ácido de  $C_9-C_{18}$  a aldehídos alifáticos; en este caso, sin embargo la reducción del aldehído compete con la formación simultánea del ácido y el alcohol<sup>61</sup>.

#### G.- Reducción de Amidas, Imidas y Lactamas:

Por el contrario al  $LiAlH(O-t-C_4H_9)_3$  que es inerte hacia las amidas<sup>54</sup> o el  $NaAlH_2(OC_2H_4OCH_3)_2$ <sup>62</sup> reducen amidas primarias y secundarias a aminas, tan rápido como el hidruro de litio y aluminio. Así mismo, amidas terciarias se reducen a las aminas correspondientes, siendo la reacción sorprendentemente más rápida con  $LiAlH(OCH_3)_3$ <sup>54</sup> o  $NaAlH_2(OC_2H_4OCH_3)_2$ <sup>17,62</sup> que con  $LiAlH_4$ . (ecuación 26 27 y 28).





Una de las importantes reacciones de amidas terciarias es su reducción parcial a aldehídos por hidruros metálicos. Se ha demostrado que las dimetilamidas de ácidos alifáticos, alicíclicos, aromáticos y heterocíclicos pueden ser, con algunas excepciones convertidos fácilmente a los correspondientes aldehídos con rendimientos del 60 al 90% usando  $LiAlH_2(OC_2H_5)_2$  o  $LiAlH(OC_2H_5)_3$  en solución de éter a  $0^{\circ}C$ .

También, los hidruros de  $LiAlH_2(OC_2H_5)_2$  y  $LiAlH(OC_2H_5)_3$  probaron ser apropiados para la preparación de aldehídos alifáticos cloro o tiosustituídos o de aquellos que contienen doble ligadura aislada, cuyos aldehídos son difícilmente accesibles por la síntesis de Rosemund, También fueron preparados con altos rendimientos benzaldehídos o-cloro, o-metoxi y p-nitrosustituídos. Similarmente la N,N-dimetilfluoroacetamida fue reducida con é-

xito con  $\text{LiAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$  a difluoro acetaldehído.

En la reducción de la N,N-dimetilbutanamida con  $\text{NaAlH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$  en tetrahidrofurano se obtienen resultados similares a aquellos obtenidos usando  $\text{LiAlH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$  en éter. Se obtienen rendimientos más bajos de butanal al hacer la reducción con  $\text{NaAlH}(\text{OCH}_3)_3$ .

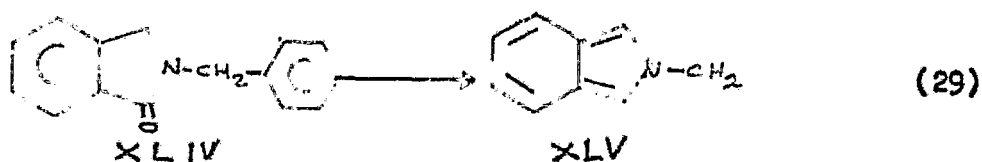
Por otra parte, tanto el  $\text{LiAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$  como el  $\text{LiAlH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$  no reducen dimetilamidas conjugadas a los correspondientes aldehídos conjugados; así la reducción de N,N-dimetilcrotonamida no produce el crotonaldehído; y el cinamaldehído se obtiene por la reducción de la N,N-dimetilcinamida en solo un 9%<sup>9</sup> de rendimiento. Similarmente, la reducción de las dimetilamidas de los ácidos  $\beta, \gamma$ - y  $\gamma, \delta$ -insaturadas ciclopentenil- y ciclohexenil acético con  $\text{LiAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$  dan bajos rendimientos de los aldehídos insaturados y así en éste caso, se recomienda la reducción de las correspondientes N-metilamidas.

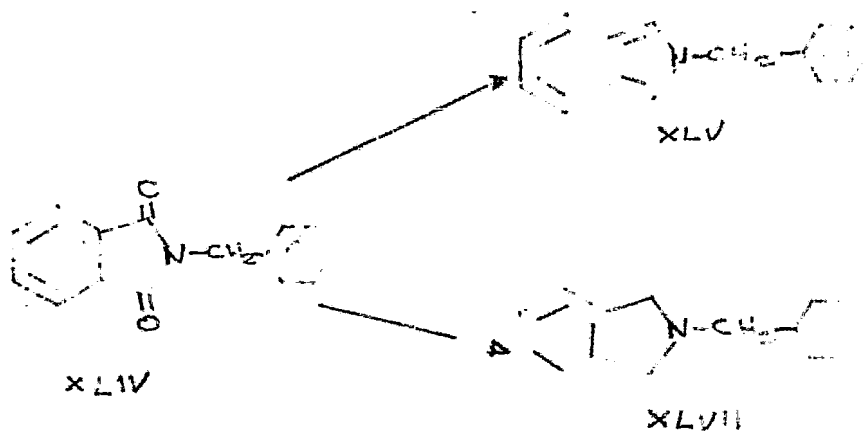
Se obtienen relativamente bajos rendimientos de butanal<sup>9</sup> (41%) y trimetoxibenzaldehído (45%) por reducción de las correspondientes amidas con  $\text{LiAlH}_2(\text{OCH}_3)_2$ .

En algunos casos en vez de utilizar dimetilamidas para la síntesis de aldehídos se utiliza N-metilani-lidas; así, el  $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$  reduce como el  $\text{LiAlH}_4$  la N-metil-N-fenilbenzamida a benzaldehído o a una mezcla de alcohol bencílico y benzaldehído, junto con la amina deacilada<sup>62</sup>. Las N-metilani-lidas de los aminoácidos N,N-disustituídos sufren una reacción similar cuando se usa  $\text{LiAlH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$  como agente reductor. Los rendimientos de los correspondientes aldehídos, sin embargo en ningún caso sobrepasan a aquellos obtenidos con  $\text{AlH}(\text{i-C}_4\text{H}_9)_2$ .

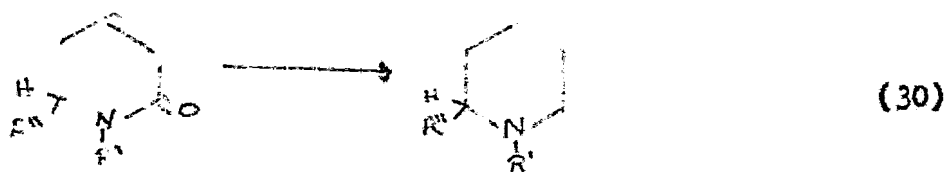
Las Lactamas e Imidas se reducen fácilmente con  $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$  a las correspondientes iminas cíclicas con buenos rendimientos<sup>62</sup>.

Al tratar la N,N-bencilftalimidina (XLIV) o la N-bencilftalimida (XLVI) con  $\text{NaAlH}_2(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3)_2$  se obtiene el N-bencilisoindol (XLV), mientras que al reducir el compuesto imido (XLVI) con hidruro de litio y aluminio se obtiene solamente el N-benciliscindolino (XLVII) ecuación 29.





En la mayoría de las lactamas insaturadas (XLVIII), el grupo carbonilo es simultáneamente reducido (ecuación 30) con el doble enlace sin importar el tipo de hidruro utilizado. Los rendimientos más altos (84%) de las correspondientes piperidinas sustituidas (XLIX) se obtienen con  $\text{LiAlH}_3(\text{OC}_2\text{H}_5)$  y  $\text{LiAlH}_4 \cdot 2\text{AlCl}_3$ .



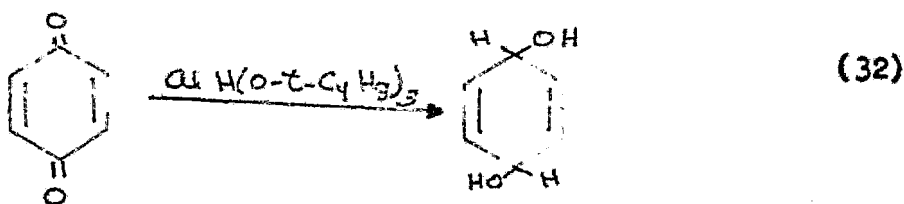
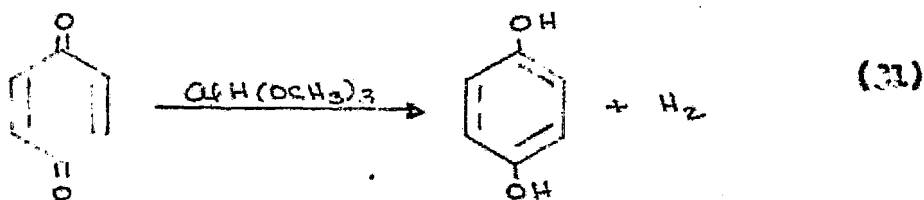
donde  $\bar{R}^* = \text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5; \bar{R}'' = \text{CH}_3; \text{C}_6\text{H}_5$

#### F.- Reducción de Quinonas:

En la reducción de p-benzoquinona, se usa un equivalente de  $\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$  para la reducción y otro para el desprendimiento de hidrógeno formándose así la hidro-



quinona<sup>37</sup> (ecuación 31). Sin embargo con  $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9)_3$  no hay desprendimiento de hidrógeno y llega a formar la dihidroquinona (ecuación 32).



En la reducción de antraquinona con  $\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$  puede reaccionar por ambos caminos formando la hidroantraquinona con desprendimiento de hidrógeno y la dihidroantraquinona<sup>37</sup>.

## III

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Chaikin, S.A. and Brown, W.G. Journal of American Chemical Society 71, 122 (1949).
- 2.- Nystrom, R.F. and Brown, W.G. Journal of American Chemical Society 69, 1197, 2548 (1947); 70, 3738 (1948).
- 3.- Brown, H.C. and Subba Rao, B.C. Journal of American Chemical Society 78, 2582 (1956).
- 4.- Brown, H.C.; Mead., E.J. and Shoaf, C.J. Journal of American Chemical Society 78, 3613 (1956).
- 5.- Brown, H.C. and Mc Farlin, R.F. Journal of American Chemical Society 80, 5372 (1958).
- 6.- Brown, H.C. and Shoaf, C.J. Journal of American Chemical Society 86, 1079 (1964)
- 7.- Brown, H.C. and Garg, C.P. Journal of American Chemical Society 86, 1085 (1964).
- 8.- Brown, H.C. and Tsukamoto, A. Journal of American Chemical Society 81, 502 (1959).
- 9.- Brown, H.C. and Tsukamoto, A. Journal of American Chemical Society 86, 1089 (1964).
- 10.- Haubenstein, H. and Eliel, E.L. Journal of American Chemical Society 84, 2363 (1962).
- 11.- Brown, H.C. and Mc Farlin, R.F. Journal of American Chemical Society 78, 252 (1956).
- 12.- Ashby, E.C.; Sevenair, J.D. and Dobbs, F.R. Journal of Organic Chemistry 36, 197 (1971).
- 13.- Nöth, H.; Suchy, K. Z. Anorg. Allgem. Chem. 358, 44 (1968).

- 14.- Casensky, B. and Macháček, J. and Vit, J. Czechosl. Patent 132638 (1969); C.A. 73, 44884 (1970); Brit Patent 1189152 (1970); C.A. 73, 47138 (1970).
- 15.- Ceskoslovenská A.B. French Patent 1546482 (1968); C.A. 72, 21304 (1970)
- 16.- Casensky, B. and Macháček, J. and Vit, J. Czechosl. Patent 132462 (1969); C.A. 73, 34788 (1970).
- 17.- Bazant, V.; Capka, M.; Černý, M. and Chvalovsky, V., Kochlvefl, K.; Kraus, M. and Malek, J. Tetrahedron Letters (29), 3303 (1968).
- 18.- Capka, M.; Chvalovsky, V.; Kochlvefl, K. and Kraus, M. Collect. Czechoslov. Chem. Commun. 34, 118 (1969)
- 19.- Nystrom, R.F. and Brown, W.G. Journal of American Chemical Society 69, 1197 (1947).
- 20.- Nystrom, R.F.; Chaikin, S.W. and Brown, W.G. Journal of American Chemical Society 71, 3245 (1949).
- 21.- Brown, H.G. and Mead, E.J. Journal of American Chemical Society 75, 6363 (1953).
- 22.- Hesse, G. and Schrödel, R. Liebigs Ann. Chem. 607, 24 (1957).
- 23.- Hesse, G. and Schrödel, R. Angew. Chem. 68, 438 (1956).
- 24.- Nystrom, R.F. and Brown, W.G. Journal of American Chemical Society 70, 3738 (1948).
- 25.- Finholt, A.E.; Jacobson, E.C.; Ogard, E.A. and Thompson, P. Journal of American Chemical Society 77, 4163 (1955).
- 26.- Chaikin, S.W. and Brown, W.G. Journal of American

- Chemical Society 71, 122 (1949).
- 27.- Černý, M. and Málek, J. Tetrahedron Letters 1739 (1969).
- 28.- Černý, M. and Málek, J. Collect. Czech. Chem. Commun. 35, 2030 (1970).
- 29.- Černý, M. and Málek, J. Collect. Czech. Chem. Commun. 35, 3079 (1970).
- 30.- Černý, M. and Málek, J. Collect. Czech. Chem. Commun. 35, 1216 (1970).
- 31.- Cervinka, O. Collect. Czech. Chem. Commun. 26, 573 (1961).
- 32.- Cervinka, O. Collect. Czech. Chem. Commun. 30, 1684 (1965).
- 33.- Cervinka, O.; Suchan, V. and Masar, B. Collect. Czech. Chem. Commun. 30, 1693 (1965).
- 34.- Cervinka, O. and Bělovský, O. Collect. Czech. Chem. Commun. 30, 2487 (1965).
- 35.- Cervinka, O. and Bělovský, O. Collect. Czech. Chem. Commun. 32, 3897 (1967).
- 36.- Yamaguchi, S. and Mosher, H.R. Journal of American Chemical Society 96, (26) 9254 (1972).
- 37.- Brown, H.C. and Weissman, P.M. Journal of American Chemical Society 87, 5614 (1965).
- 38.- Dilling, W.L. and Plepys, R.A. Journal of Organic Chemistry 35, 2971 (1970).
- 39.- Story, P.R. and Fahrenholtz, S.R. Journal of American Chemical Society 87, 1623 (1965).
- 40.- Johns, W.F. Journal of Organic Chemistry 29, 1490

(1964)

- 41.- Richer, J.C. *Journal of Organic Chemistry* 30, 324 (1965).
- 42.- Cerný, V. and Sorn, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 24, 4015 (1959).
- 43.- Cerný, V. and Sorn, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 25, 2841 (1960).
- 44.- Lábler, I. and Sorn, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 24, 2975 (1959).
- 45.- Malunovicz, J.; Fajkoš, J. and Sorn, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 25, 1359 (1960).
- 46.- Wheeler, O.H. and Mateos, J.L. *Chemistry and Industry* 395 (1957).
- 47.- Fajkoš, J. and Sorn, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 24, 766 (1959).
- 48.- Brown, H.C. and Deck, H.R. *Journal of American Chemical Society* 87, 5620 (1965).
- 49.- Ayres, D.C. and Sawdaye, R. *Chemical Communication* 527 (1966).
- 50.- Dauben, W.G.; Förken, G.J. and Noyce, D.C. *Journal of American Chemical Society* 78, 2579 (1956).
- 51.- Chérest, M. and Felkin, H. *Tetrahedron Letters* 2205 (1968).
- 52.- Eliel, E.L. and Senda, Y. *Tetrahedron* 26, 2411 (1970).
- 53.- Cerný, M.; Málek, J.; Capka, M. and Chvalovský, V. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 34, 1025 (1969).
- 54.- Brown, H.C. and Yoon, N.M. *Journal of American Che*

- mical Society 88, 1464 ( 1966).
- 55.- Brown, H.C.; Weissman, P.M. and Yoon, N.M. Journal of American Chemical Society 88, 1458 (1966).
- 56.- House, H.O. "Modern Synthetic Reactions" 2nd. Ed. pag. 87 Benjamin Inc. Phylippines (1972).
- 57.- Weissman, P.M. and Brown, H.C. Journal of Organic Chemistry 31, 283 (1966).
- 58.- Vít, J. Org, Chem. Bull. 42, (3) 1 (1970).; C.A. 74, 99073 (1971).
- 59.- Mc Quillin, F.J. and Yeats, R.B. Journal of Chemical Society 4273 (1965).
- 60.- Brown, H.C. and Subba Rao, B.C. Journal of American Chemical Society 80, 5377 (1958).
- 61.- Venkata, P.; Rao, S.; Ramachandran, D.G. and Cornwell, D.G. Journal of Lipid Research 8, 380 (1967).
- 62.- Cerný, M.; Málek, J.; Capka, M. and Chvalovsky, V. Collect. Czech. Chem. Commun. 34, 1033 (1969).

## H I D R U R O D E A L U M I N I O

## I V

## METODOS DE OBTENCION

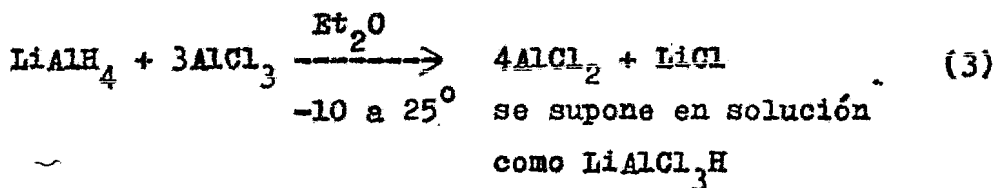
El Hidruro de Aluminio(HA) se puede preparar<sup>1</sup> por reacción del HLA con varios ácidos. Aunque el HA polimeriza en soluciones etéreas, en tetrahidrofurano (THF) se pueden obtener soluciones estables de éste hidruro debido a la formación de un complejo covalente (I) del HA y de la base de Lewis, el THF.



I

Solución en THF

Si se utilizan proporciones molares diferentes a tres moles de HLA por mol de cloruro de Aluminio se producen una serie de hidruros de cloroaluminio intermedarios. La habilidad de esos compuestos de aluminio de servir como agentes electrofílicos decrece en el orden  $\text{AlCl}_2\text{H} > \text{AlClH}_2 > \text{AlH}_3$ .



Amplias comparaciones<sup>3</sup> sobre las propiedades reductoras del HLA con el HA indican que el último reactivo exhibe algunas diferencias interesantes con respecto al primero, encontrando utilidad para reducciones selectivas.

#### GRUPOS FUNCIONALES ANALIZADOS

##### A.- Reducciones Selectivas de Grupos Funcionales con Sustituyentes Halógeno.

En particular, la reducción completa de ácidos y ésteres carboxílicos con halógenos por HLA ha dado muchas dificultades. Por ejemplo el rendimiento de 2-cloro etanol a partir del ácido cloroacético ha dado un 13 y 15 % .

Los ácidos carboxílicos son más rápidamente reducidos por el HA que por HLA; el agente fué probado



con tres pares de ácidos halogenados y ésteres. Los resultados se muestran en la tabla # 1.

TABLA # 1

Reducción Selectiva de Halogenuros de Acidos y Estéres  
Con Hidruros de Aluminio en THF.

Compuesto	molHA / molcompt.	Hr	Producto	Rendimiento	
				% con HA	HLA
Acido Cloroacético	2.00	0.25	2-Cloroetanol	69	13
Acido 3-Cloropropi- ónico	2.00	0.25	3-Cloropropa- nol	89	21
Cloroacetato de -- etilo	1.33	0.25	2-Cloroetanol	83	37
3-Cloropropionato de etilo	1.33	0.25	3-Cloropropa- nol	99	
Acido 3-Bromobuti- rico	2.00	0.50	3-Bromobutanol	87	
3-Bromobutirato de etilo	1.33	0.25	3-Bromobutanol	93	

Es evidente que los rendimientos son excelentes así, que el uso de HA vence muchas de las dificultades previamente experimentadas con el HLA.

Se observó que el rendimiento de las halohidri-  
nas disminuye al prolongar el tiempo de reacción. Así,-  
el rendimiento del 3-bromo-1-butanol disminuye de 87% -  
en media hora a 60% en 3 horas .

El hidruro mezclado ( 1: 1 HLA- $AlCl_3$  ) se aplico a éste problema. Con este agente, tanto el cloruro de ácido como el éster pueden ser reducidos con buenos rendimientos; pero el más alto rendimiento obtenido a partir de ácidos carboxílicos fué 50% con ácido 3-bromo propiónico.

#### B.- Reducción Selectiva de Grupos Funcionales en Presencia de Sustituyentes Nitro.

Se observa que tanto, el nitropropano como representante de un derivado nitroalifático, y como el nitrobenzeno como representante de los derivados nitroaromáticos, reaccionan relativamente lento con HA mientras que con HLA la reacción fué más rápida.

La relativa lentitud de la reacción del HA con ambos tipos de grupos nitro, sugiere que el HA podría ser usado para reducir otros grupos selectivamente en presencia de tales grupos. Esto se probó con tres derivados representativos mostrándose a continuación los resultados:

TABLA # 2

Reducción Selectiva de Grupos Funcionales en Presencia de grupos Nitro con Hidruro de Aluminio en THF a 0°C.

Compuesto	molHA / molcompt.	Hr	Producto	Rendimiento % con	
				HA	HLA
4-Nitropentanoato de metilo	2.0	3.0	4-Nitropentanol	80	61
Cloruro de p-nitrobenzoilo	1.0	0.5	Alcohol p-nitrobencílico	92	
p-Nitrobenzoato de etilo	2.0	3.0	Alcohol p-nitrobencílico	68	40

#### D.- Reducción de Cetonas.

La reducción de cetonas cíclicas y bicíclicas con HLA y sus derivados se han estudiado a fondo. La similitud en la estereoquímica resultante en las reducciones con HA y HLA es muy marcada. En la siguiente tabla se dan los resultados de la reducción de algunas cetonas sencillas con cuatro hidruros diferentes.

TABLA # 3

Estereoquímica de la reducción de cetonas cíclicas y  
Bicíclicas representativas.

COMPUESTO	Producto	HA	HLA	HLTBA	HLTMA
2-Metilciclo pentanona	trans/cis	79/21	76/24	72/28	56/44
2-metilciclo hexanona	trans/cis	74/26	76/24	70/30	31/69
4-t-butilci- clohexanona	trans/cis	87/13	89/11	90/10	
Noralcanfor	exo/endo	7/93	11/89	7/93	2/98
Apoalcanfor	exo/endo	91/9	90/10		
Alcanfor	exo/endo	90/10	92/8	93/7	99/1

De hecho de los cuatro agentes, solamente el hidruro de trimetoxialuminio da resultados significativamente diferentes. Por tanto no hay bases para preferir HA cuando con el HLA se obtienen los mismos resultados estereoquímicos. Sin embargo, en derivados más complejos, cuando otros grupos presentes son susceptibles al ataque, el uso de HA puede ser ventajoso.

Así, el cinamaldehído<sup>3</sup> y el cinamato de etilo se reducen suavemente y con buenos rendimientos al alcohol cinámico por el HA, al igual que el fenilpro

piolato de metilo es convertido al alcohol fenil propergílico. Sin embargo, el HLA bajo condiciones similares produce, además el alcohol hidrocinaámico. Aunque el curso de la reducción con HLA puede ser dirigido para prevenir la reducción de ligaduras múltiples escogiendo las condiciones apropiadas de reacción, el control necesario es molesto.

Por otra parte se encontró que el HA es insensible tanto a las condiciones de reacción muy vigorosas como a la presencia del HLA ( Ver Tabla # 4).

Tabla # 4  
Reducción de Cinaldehído

mol de hidruro/ mol de aldehído		Producto	Condiciones
HLA	HA		
-	1.8 0.9 2.4	Alcohol Cinaámico	0.5 ó 5hr; TA <sup>a</sup>
0.65	-	Alcohol Hidrocina- ámico.	0.5
0.4	0.8	Alcohol Cinaámico	0.5 hr; TA
0.5	0.6		
0.9	0.2	Mezcla de alcoholes Hidrocinaámico y Cinaámico.	0.5hr; TA

<sup>a</sup>TA= Temperatura Ambiente

Aún cuando primeramente se hayan agregado grandes cantidades de HLA al sustrato (cinamaldehído) para dar una rápida reducción del grupo carbonilo, y enseguida un gran exceso de HA, no se observó reducción del doble enlace.

Se encontró que el HA además de ser usado más convenientemente que el HLA, producía una selectividad más allá de la que se pudiera obtener con el HLA. El o-cumarato de metilo no se podría reducir al alcohol o-hidroxicinámico usando HLA aún bajo las condiciones más cuidadosas; sin embargo con el HA se reduce con buen rendimiento al alcohol trans-o-hidroxicinámico.

Con respecto a la reducción del grupo carbonilo en  $\Delta^2$ -ciclopentenonas, el HA comprobó ser el agente reductor más selectivo en comparación a otros hidruros como se muestra en las Tablas # 5 y 6.

Tabla # 5

Reducción de la 5,6-dihidro-endo-diciclopentadién-1-ona con Hidruros Metálicos.

Reactivo	Disolvente	cetona inicial	Rendimiento %		
			alcohol insat. <sup>a</sup>	cetona saturada	alcohol insat.
HLA	Bt <sub>2</sub> O <sup>a</sup>	31.3	13.8	28.3	26.6

HLA	THF <sup>b</sup>	0	0	100	0
HLA	THF, AI	0	0	100	0
HLA	THF <sup>c</sup>	0	0	67.2	32.8
HLTMA	THF <sup>c</sup>	45	42	9.6	3.4
HLTMA	THF <sup>d</sup>	0	45	41.0	14.0
HLTBA	THF <sup>c</sup>	0	0	84.5	15.5
BHS	EtOH	0	0	0	100
HA	THF <sup>c</sup>	0	66.6	14.2	19.2
HA	THF <sup>e</sup>	0	65.8	32.7	1.5
HA	THF <sup>f</sup> , AI	0	84.6	7.1	8.3
HA	THF <sup>f</sup> , AI	0	86.0	10.0	4.0
HA	THF <sup>f</sup> , AI	27.3	64.3	5.9	2.5

AI- Adición Inversa <sup>a</sup>25°C, 0.25hr. <sup>b</sup>0°C, 0.25hr <sup>c</sup>0°C, 17hr  
<sup>d</sup>78°C, 0.5hr <sup>e</sup>0°C, 1hr <sup>f</sup>0°C, 0.5hr

Tabla # 6

Reducción de 2-ciclopenten - 1 ona con hidruros metálicos

Reactivo	Disolvente	Rendimiento %			
		cetona inicial	alcohol insat. <sup>a</sup>	cetona saturada	alcohol insat.
HLA	THF	0	14.0	2.5	83.5
HLTMA	THF	0	90.5	0	9.5
HLTMA	THF	0	0	11.2	88.8
BHS	EtOH	0	0	0	100
HA	THF	0	83.8	8.7	7.5
HA	THF	0	90.0	6.1	3.9

La adición inversa de HA a 2 - ciclopentén-1-ona, a las 2-ciclopentén-1-onas sustituidas en la posición 3, a la 5, 6-dihidro-endo-diciclopentadién-1-ona

y las 5,6 - dihidro-endo-diciclopentadien-1-onas sustituidas en la posición 3 produjeron buenos rendimientos de los carbinoles insaturados correspondientes, con excelente pureza. (ver tabla # 7 ).

Tabla # 7

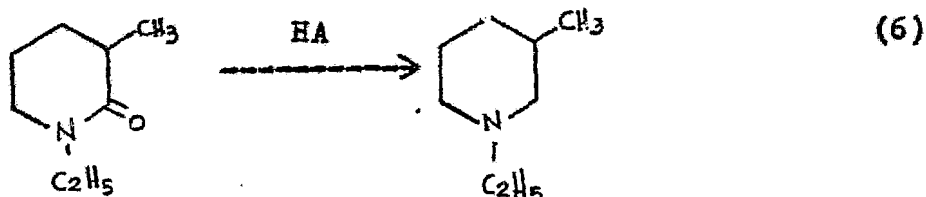
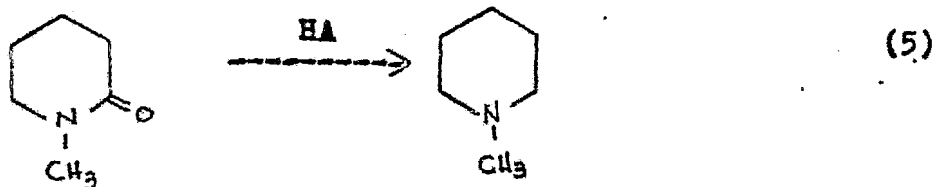
Reducción de  $\Delta^2$ -ciclopentenonas con hidruro de aluminio

Compuesto	Rendimiento %
2-Ciclopenten-1-ona	79.0
3-Metil-2-ciclopenten-1-ona	76.2
3-Fenil-2-ciclopenten-1-ona	73.0
5,6-dihidro-endo-diciclopentadien-1-ona	64.9
3-Metil-5,6-dihidro-endo-diciclopentadien-1-ona	89.0
3-fenil-5,6-dihidro-endo-diciclopentadien-1-ona	92.5

Consecuentemente éste método provee una ruta eficiente para la reducción selectiva 1,2 de  $\Delta^2$ -ciclopentenonas, un importante componente de muchas moléculas policíclicas.

También se ha informado <sup>6</sup> de la reducción de cetonas de ciertos compuestos nitrogenados con HA obteniendo rendimientos muy altos.

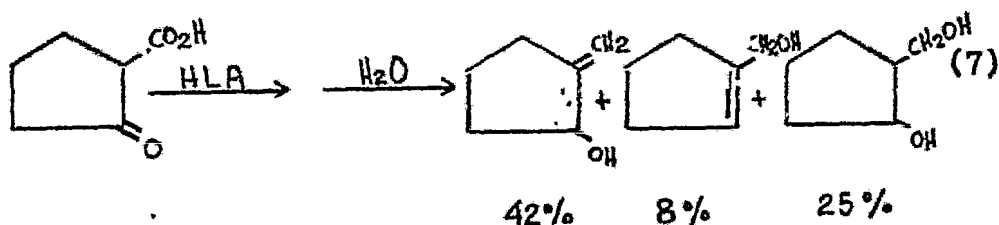




siendo el rendimiento de ambos 90 y 93% respectivamente.

#### D.- Reducción de Cetoésteres Enolizables a Dioles.

Cetoésteres altamente enolizables tales como,<sup>3</sup> 2-carbetoxiciclopentanona, producen solamente pequeñas cantidades de los dioles deseados y una alta proporción de alcoholes insaturados.



Un c6ntado n6mero de observaciones sugieren que la reducci6n de tales 6steres con HA producen los correspondientes cetoalcoholes. Estas observaciones son como siguen:

- a) El HA no desprende hidr6geno en la reacci6n con nitrilos, en cual contiene hidr6geno relativamente activo en la posici6n .
- b) El HA no ataca el doble enlace en la racci6n con cinamil derivados.
- c) En la reacci6n de acetato de isopropenilo con HA, la velocidad y la estequiometr6a sugieren que la reducci6n procede para dar un derivado de aluminio del enol de la acetona, relativamente estable a una nueva reducci6n por el agente. Esto es un marcado contraste a la conducta del HLA. Por consiguiente, una vez que el intermediario es producido en la reacci6n con HA, la adici6n simult6nea de agua y BHS convertir6a el intermediario primero en ceto alcohol y luego en el alcohol deseado.

Esta posibilidad fu6 probada con dos ceto6steres el acetoacetato de etilo y la 2-carbetoxiciclopentanona. En ambos casos, los correspondientes dioles se obtienen con mejores rendimientos. Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

Tabla # 8

Reducción de cetoésteres enolizables con Hidruro de Aluminio a 0°C y con BHS a 25°C en THF.

Compuesto	molHA/ molcompt.	Producto	Rendimiento	
			% con HA	HLA
2-Carboxiciclo pentanona	1.33	2-Metilolciclo pentanol	82.5	22
Acetoacetato de etilo	1.33	1,3-Butanodiol	63.0	30
	2.00		67.7	

#### E.- Reducción de Amidas:

Seis amidas representativas fueron reducidas<sup>3</sup> con HA en THF a 0-25°C. Las cuatro t-amidas en el grupo N,N-dimetil; N,N-dietyl; N,N-diisopropil benzamida y N,N-dimetil cinamida fueron reducidas a las correspondientes aminas en media hora con rendimientos casi cuantitativos.

Las reducciones de las sec-amida y N-metil benzamida fueron considerablemente más lentas, pero los rendimientos fueron aún muy altos. La benzamida exhibe una reacción lenta y un rendimiento de 76-82%. Los resultados se presentan en la tabla # 9.

Tabla # 9

Reducción de Amidas Representativas con Hidruro de Aluminio en Tetrahidrofurano.

Compuesto	mol HA/ mol comp.	Condiciones	Producto	% Rend.
Bencilamida	2.00	25°C; 12hr	Bencilamina	82
	2.00	25°C; 24hr		76
<u>N-metilbenzami</u> da	1.33	25°C; 24hr	<u>N-metilben-</u> cilamina	96
<u>N,N-dimetilben</u> zamida	1.33	0°C; 1hr	<u>N,N-dimetil</u> benzamida	98
	1.33	25°C; 0.5hr		98
	0.33	0°C; 1hr; Al <sup>a</sup>		47
<u>N,N-dimetilcina</u> mida	1.33	0°C; 0.5hr	<u>N,N-dimetil</u> cinamilamina	94
<u>N,N-dietilbenza</u> mida	1.33	0°C; 0.5hr	<u>N,N-dietil-</u> bencilamina	97
<u>N,N-diisopropil</u> benzamida	1.33	0°C; 0.5hr	<u>N,N-diisopro</u> pilbencilami na	97

<sup>a</sup>Al-Adición Inversa

El HLA se aplicó también a estas reducciones, sin embargo hay una competencia entre la ruptura del enlace C-O, dando la amina; y la ruptura del enlace C-N

es variable por cambios en las cantidades del hidruro, la temperatura de la reacción, el modo de adición, el tiempo de reacción y las diferencias estructurales del sustrato.

Además, los estudios de síntesis de aldehídos vía reducción parcial de t-amidas, sugieren que esta competencia está marcadamente influenciada por características estéricas y electrónicas de los grupos amida.

Por lo tanto el HA es el agente reductor escogido para la conversión de amidas en aminas.

## IV

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- House, H.O. "Modern Synthetic Reactions" 2nd. Ed. pág. 48 Benjamin W.A. Inc. Philippines (1972).  
Rerick, M.N. "Selective Reductions of Organic Compounds with Complex Hydrides", Metal Hydrides Inc. Beverly, Massachusset (1959).
- 2.- Brown, H.C. and Yoon, N.M. Journal of American Chemical Society 88, 1464 (1966).
- 3.- Yoon, N.M. and Brown, H.C. Journal of American Chemical Society 90, 2927 (1968).
- 4.- Jorgenson, M.J. Tetrahedron (13), 559 (1962).
- 5.- Brown, H.C. and Hess, H.M. Journal of Organic Chemistry 34, (7) 2206 (1969).
- 6.- Ferles, M. Z. Chem. 6, (6) 224 (1966); C.A. 66: 10 295q (1963).

## HIDRUROS DE ALQUIL, SODIO Y MAGNESIO ALUMINIO .

## V

## A.- HIDRUROS DE ALQUIL ALUMINIO

## A.1.- Métodos de Obtención:

Los hidruros de dialquilaluminio son agentes<sup>1</sup> reductores efectivos y en sus reactividades son semejantes a las del Hidruro de Litio y Aluminio (HLA). Los hidruros de dialquilaluminio son líquidos y se manejan convenientemente bajo  $N_2$ . Aunque el peso reductor equivalente del HLA es menor que el de los hidruros de dialquilaluminio, el último parece ser más selectivo en ciertas reacciones. Sin embargo, la facilidad de preparación y el relativamente bajo costo de estos hidruros ofrecen ciertas ventajas sobre el HLA.

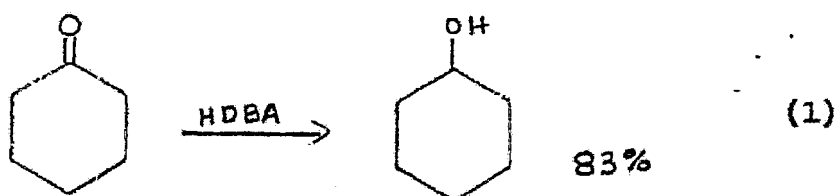
Gensler y Bruno<sup>2</sup> preparan los hidruros de alquilaluminio, refluendo el alquil aluminio en solución al 25% en heptano de dos a tres horas aproximadamente .

## GRUPOS FUNCIONALES ANALIZADOS.

## A.2.- Reducción de Cetonas

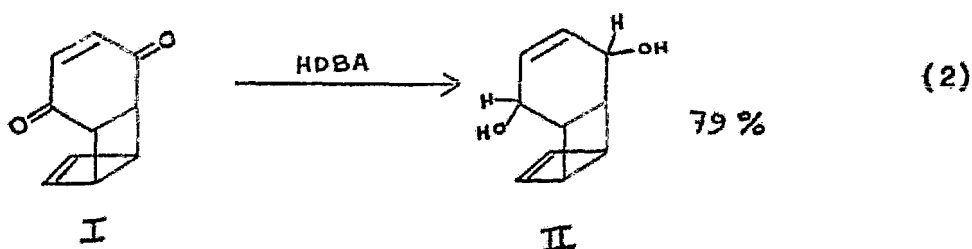
La reducción de ciclohexanonas con hidruro de

diisobutilaluminio (HDBA) en una relación molar de 1:1 produce ciclohexanol con un 83% de rendimiento.

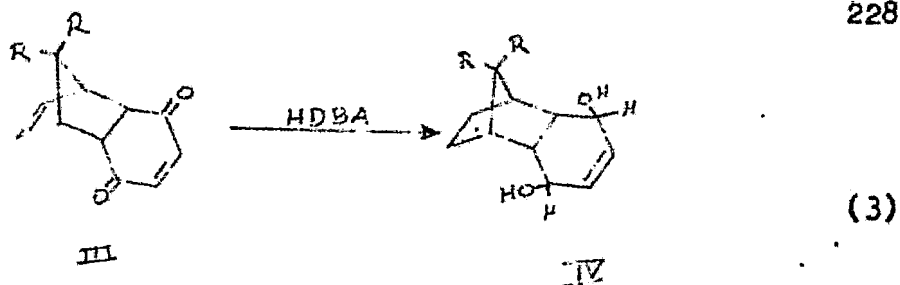


La reducción de 2-en-1,4-dionas y 2-enonas<sup>3</sup> con HDBA produce los alcoholes insaturados correspondientes con excelentes resultados.

El tratamiento de la dicetona (I) con Borohidruro de sodio (BHS), HLA,  $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-C}_4\text{H}_9)_3$ ,  $\text{Al}(\text{i-C}_3\text{H}_9)_3$ -propan-2-ol y  $\text{AlH}_3$  invariablemente producen una mezcla compleja y fracasan en dar el compuesto hidroxinsaturado (II). En contraste, la reducción selectiva procede suavemente con HDBA en benceno y el compuesto hidroxinsaturado (II) se obtiene en un 79% de rendimiento; similarmente las dicetonas ( $\text{III}_a$  y  $\text{III}_b$ ) son convertidos por éste reactivo a los alcoholes correspondientes ( $\text{IV}_a$  y  $\text{IV}_b$ ) en 92 y 86% de rendimiento respectivamente.







a: R=H

a=92%

b: R=OEt

b=86%

Con el fin de comparar la selectividad del HDBA con la del  $\text{AlH}_3$  reducen la cetona ( $\text{V}_a$ ) y la ciclopenten-2-ona ( $\text{VI}_a$ ) con estos hidruros dándose los resultados en las Tablas # 1 y 2 demostrando que el HDBA da rendimientos más altos y reducciones más limpias.

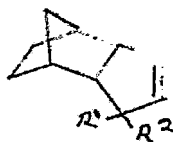
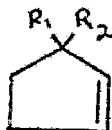
 $\text{V}_a: \text{R}^1, \text{R}^2 = \text{O}$  $\text{V}_b: \text{R}^1 = \text{OH}, \text{R}^2 = \text{H}$  $\text{V}_c = \text{V}_a$  con la doble $\text{V}_d = \text{V}_b$  ligadura red. $\text{VI}_a: \text{R}^1, \text{R}^2 = \text{O}$  $\text{VI}_b: \text{R}^1 = \text{OH}, \text{R}^2 = \text{H}$  $\text{VI}_c = \text{VI}_a$  con la doble $\text{VI}_d = \text{VI}_b$  ligadura red.

Tabla # 1

Reducción de la Cetona Va con  $\text{AlH}_3$  e HDBA.

Hidruro	Rend. de alcohol		Porcentaje de Componentes			
	alílico	%	Va	Vb	Vc	Vd
$\text{AlH}_3$	65		0.1	86	10	4.0
HDBA	90		1.0	98	0	0.8

Tabla # 2

Reducción de la Cetona VIa con  $\text{AlH}_3$  e HDBA

Hidruro	Rend. de alcohol		Porcentaje de Componentes			
	alílico	%	VIa	VIb	VIc	VID
$\text{AlH}_3$	79		0.0	90	6.1	3.9
HDBA	83		0.5	99	0.1	0.5

Para el caso de las reducciones<sup>4</sup> de los  $\alpha$ -ceto les se presenta a continuación una Tabla comparativa del HDBA con el HLA y el  $\text{LiAlH}(\text{OCH}_3)_3$ , siendo la reacción general:

Tabla # 3

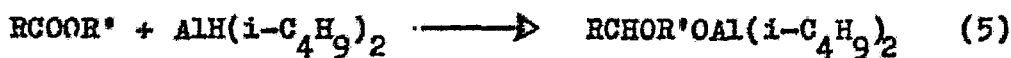
Reducción de  $\alpha$ -cetoles con Diferentes Hidruros.

$\alpha$ -cetol		% de Diol Eritro.		
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	HDBA	HLA	LiAlH(OCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	68	70	78
i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	62	73	66
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	73	75	77
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	78	67	57
i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	71	49	60
t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	60	64	70

notándose que la estereoselectividad depende directamente de la estructura del  $\alpha$ -cetol.

### A.3.- Reducción de Esteres y Amidas:

En la reducción de ésteres de ácidos carboxílicos se encontró<sup>5</sup> que a bajas temperaturas (-70°C aprox.) el HDBA reduce en altos rendimientos varios ésteres de ácidos aromáticos y alifáticos en aldehídos de la manera siguiente:





A continuación se da una tabla de la reducción de varios ésteres con HDBA.

Tabla # 4

Reducción de Esteres con HDBA

Ester	Rend. de Aldehído %
butirato de etilo	88
isobutirato de etilo	80
capronato de metilo	85
$\omega$ -etoxiheptanoato de etilo	82
$\delta$ -clorovaleriato de metilo	78
laurinato de etilo	88
estearato de etilo	50
sebacinato de dimetilo	90
benzoato de etilo	63
benzoato de isopropilo	74
p-metoxibenzoato de etilo	70
p-nitrobenzoato de etilo	48
acetato de propilfenilo	86
ftalato de diisobutilo	86

En la mayoría de los casos los aldehídos alifáticos se obtienen en rendimientos mayores que los aromáticos. Al usar en la reducción tolueno o hexano como disolvente, los rendimientos aumentan de un 10 a 15% que cuando se hacen en éter.

La reducción de los ésteres con el dihidruro de diisobutil aluminio sodio obtenido a partir del hidruro de sodio y del hidruro de diisobutilaluminio también produce los correspondientes aldehídos en altos rendimientos. Así el butirato de etilo, el capronato de metilo y el benzoato de etilo producen los correspondientes aldehídos en un 80,72 y 60% de rendimiento respectivamente.

Miller y colaboradores<sup>1</sup> informan de la reducción de caproato de n-butilo con el hidruro de diisobutil aluminio con diferentes relaciones molares: en una relación molar 1:1 de hidruro éster obtienen muy bajos rendimientos de hexanol; sin embargo cuando la relación molar 3:1 y 4:1 de hidruro:éster se obtuvieron buenos rendimientos, pero el desprendimiento de gases en la descomposición del complejo indican que la relación molar adecuada es 2:1. Así al reducir el benzoato de metilo con relación molar 2:1 se obtiene un rendimiento de 90% de alcohol bencílico.

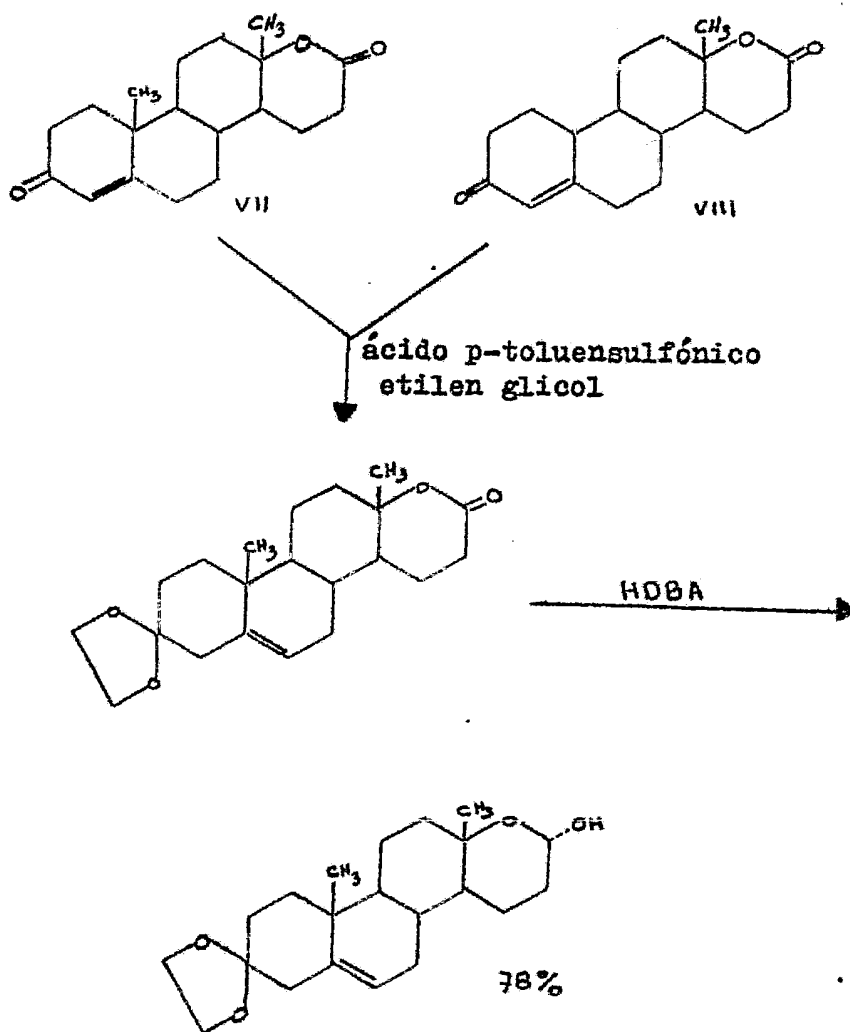
Al hacer la reducción del fumarato de dietilo para obtener el trans-2-buten-1,4-diol con HLA se encuentra que éste es incapaz de llegar a producirlo aún variando las condiciones de reacción; sin embargo con el HDBA y el hidruro de dietil aluminio reacciona produciendo el diol correspondiente en un 60 a 70% de rendimiento. Para cada caso se necesita una relación molar de 4:1 de hidruro:diéster.

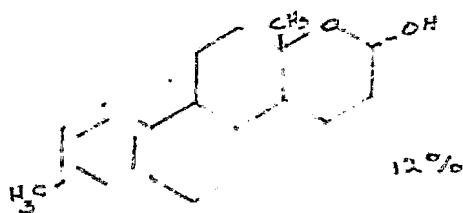
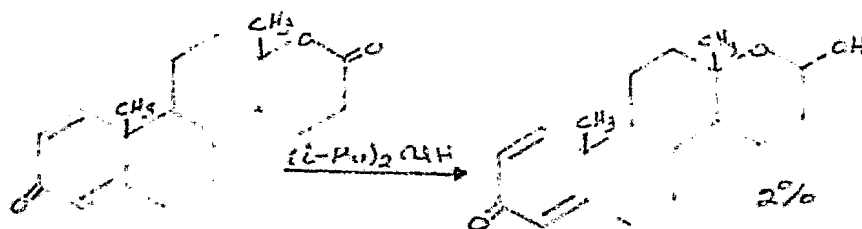
Zakharklin<sup>6</sup> informa de la reducción de amidas a los correspondientes aldehídos con HDBA en buenos rendimientos .

#### A.4.- Reducción de Lactonas:

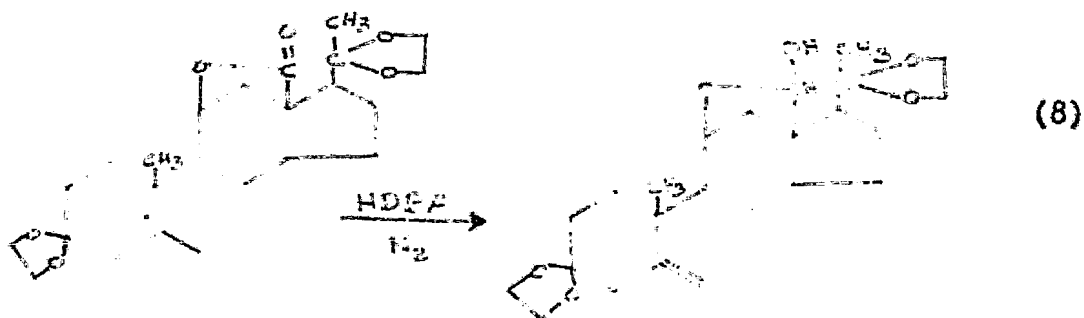
Se ha encontrado que la 17 $\alpha$ -oxa-D-homoandrosta-1,4-dien-3,17-diona (1-dehidrotestololactona) es de uso anticancerígeno<sup>7</sup> en algunos pacientes. Esta evidencia permite tomar la consideración que estos lactoles derivados de la testololactona (VII), la 19-nortestololactona (VIII) y la 1-dehidrotestololactona (IX) pueden tener actividad antitumor. La síntesis de éstos lactoles se lleva a cabo por la reducción de las lactonas apropiadas

con HDBA en tolueno a  $-70^{\circ}\text{C}$ .



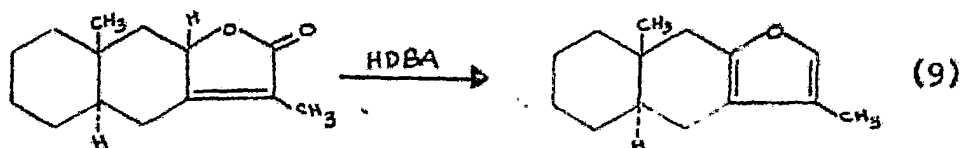


Schmidlin y Westtstein<sup>2</sup> encuentran al HDBA útil en la reducción de las  $\gamma$ -lactoles a heniacetales.





y en el caso de  $\gamma$ -lactonas- $\alpha, \beta$ -insaturadas, Pino y Lorenzi<sup>2</sup> informan la reducción a furano.



## B.- HIDRURO DE ALUMINIO SODIO

### B.1.- Método de Obtención:

El Hidruro de Aluminio Sodico (HAS) es similar como agente reductor al Hidruro de Litio y Aluminio (HLA) y se prepara a partir de :



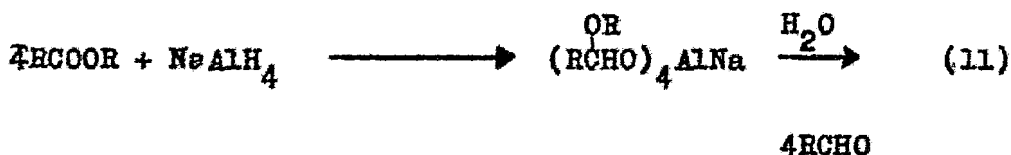
### B.2.- Reducción de Grupos Funcionales:

Si se asume que las reducciones toman lugar a través de un mecanismo que envuelve al ión negativo tal como  $\text{AlH}_4^-$  esto hace una pequeña diferencia en la acción

del HAS comparada con la del HLA. La Tabla # 5 indica<sup>8</sup> que las reducciones son similares para los dos hidruros con aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, ésteres y cloruros de ácido.

Los rendimientos en cada ejemplo de la Tabla # 5 excepto para la 2-butanona son un poco menos del 10% para aquellos que informan al reducir estos mismos compuestos con HLA. Por lo que el HAS puede sustituir eficientemente al HLA en algunas de las reducciones orgánicas.

En lo que respecta a la reducción de ésteres de ácidos carboxílicos a aldehídos como ya se ha visto puede realizarse eficientemente con el hidruro de diisobutilaluminio. Zakharkin<sup>8,9</sup> informa que también estos se pueden ver afectados por el HAS que recientemente ha sido empleado. La reacción se lleva a cabo como sigue:



La reacción se lleva cabo en solución de Tetrahidrofurano o una mezcla de tetrahidrofurano y piridina

a bajas temperaturas (-65 a -45°C), la temperatura debe ser cuidadosamente controlada ya que un aumento en ésta provocaría una marcada disminución en el rendimiento.

Los resultados obtenidos en la Tabla # 6 de la reducción de ésteres con HAS nos muestra que los rendimientos de aldehídos alifáticos son mayores que los obtenidos de los aldehídos aromáticos.

Tabla # 5

Reducción de Varios Grupos Funcionales con HAS.

Compuesto	Producto	Rendimiento %
n-heptaldehído	alcohol n-heptílico	79
2-butanona	2-butanol	64
ácido benzoico	alcohol bencílico	81
benzoato de etilo	alcohol bencílico	91
cloruro de palmi- toilo	alcohol cetílico	96
acetanilida	N-etilanilina	63
cinamaldehído-	alcohol hidrocínámico	89
cinamaldehído <sup>a</sup>	alcohol cinámico	85

en donde<sup>a</sup> la reducción se hizo por adición inversa hidruro sobre el compuesto a reducir)

Tabla # 6  
Reducción de ésteres con HAS

Ester	Rend. de aldehído %
butirato de metilo	81
capronato de metilo	85
$\alpha, \alpha, \omega$ -triclorocapronato de etilo	66
nicotinoato de etilo	81
benzoato de etilo	48
o-cloro benzoato de metilo	43
ftalato de dimetilo	52
cinamato de metilo	46
hidrocinamato de metilo	88
sebacinato de dimetilo	74
undecilenato de etilo	60
laurinato de etilo	76
oleinato de metilo	66
$\zeta$ -cianovaleriato de etilo	25

En algunos casos también se pueden reducir los ésteres de ácidos carboxílicos con hidruro de aluminio potasio con buenos rendimientos a temperaturas mayores a las del HAS. Así, la reducción de butirato de metilo a  $-15^{\circ}\text{C}$  y succinato de dimetilo a  $-5^{\circ}\text{C}$  produce los aldehídos correspondientes en 54 y 51% de rendimiento respectivamente.

Otro proceso alternativo<sup>10</sup> en la reducción de la N,N-dimetil benzamida además del HLA es utilizar el HNA en las que se llegan a obtener mejores rendimientos.

Tabla # 7

Reducción de N,N-dimetilbenzamida con HAS

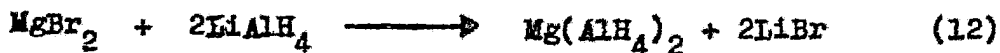
Hidruro	Rendimiento%
$\text{LiAlH}_4, (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}, 0^\circ\text{C}$	50-60
$\text{LiAlH}_4, \text{THF}, 0^\circ\text{C}$	80
$\text{NaAlH}_4, \text{THF}, 0^\circ\text{C}$	76-92

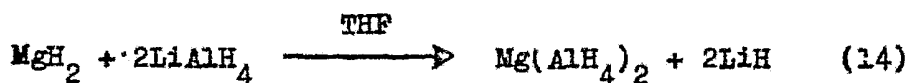
en donde THF=tetrahidrofurano.

### C.- HIDRURO DE MAGNESIO ALUMINIO

#### C.1.-Método de Obtención:

El Hidruro de Magnesio Aluminio es un agente reductor más suave que el HLA<sup>11</sup> y se puede preparar de las siguientes formas:





### G.2.- Reducción de Grupos Funcionales:

James<sup>11</sup> informa de la reducción de varios compuestos orgánicos ( ver Tabla # 8) preparando el  $\text{Mg}(\text{AlH}_4)_2$  de acuerdo a la ecuación 14; como se puede apreciar los rendimientos son altos y la reacción se lleva a cabo con considerable rapidez. Los tiempos de reacción fueron dados por conveniencia en lugar de velocidad de reacción. Indican que probablemente se hubieran obtenido buenos rendimientos aún en una hora.

De la Tabla# 8 se puede observar que el hidruro de magnesio aluminio no es un agente reductor suave sino por el contrario, es un agente reductor poderoso rivalizando con el hidruro de litio y aluminio en eficiencia aunque no en conveniencia

Tabla # 8

Reducción de Varios Grupos Funcionales con  $\text{Mg}(\text{AlH}_4)_2$ .

Compuesto	Rel.Mol. <sup>a</sup>	Tiempo hr. <sup>b</sup>	Producto	Rend. %
acetona	1.83	4	Alcohol isopropí- lico	98
benzofenona	2.61	12	benzohidrol	98
benzamida	1.74	12	anilina	98
ácido benzoico	2.47	5	alcohol bencílico	99
benzoato de metilo	1.19	12	alcohol bencílico	99
crotonaldehído	1.75	12	alcohol crotilico	98
ácido cinámico	1.60	12	alcohol cinámico	60
			alcohol dihidrocina mílico	30
cinamato de metilo	2.57	8	alcohol dihidrocina mílico	75

donde <sup>a</sup>relación molar hidruro/compuesto <sup>b</sup>tiempo de reacción.

Ashby<sup>13</sup> y colaboradores realizaron un estudio comparativo de la reducción de 2-metilciclohexanona, 4-t-butilciclohexanona y de la 2-metil-4-t-butilciclohexanona con hidruro de litio y aluminio, hidruro de cloromagnesio aluminio y el hidruro de magnesio aluminio. Dándose en la Tabla # 9 los resultados del alcohol cis correspondiente, observándose que los rendimientos más altos se obtuvieron

con el hidruro de magnesio aluminio.

Tabla # 10

Reducción de Ciclohexanonas con Hidruros Metálicos.

Hidruro	2-metilciclo hexanona	4-t-butilciclo hexanona	2-metil-4-t-butil ciclohexanona
$\text{LiAlH}_4$	24	10	17
$\text{ClMgAlH}_4$	43	10	21
$\text{Mg}(\text{AlH}_4)_2$	49	14	27



## V

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Miller, A.G.; Biss, J.W. and Schewartzman, L.H.  
Journal of Organic Chemistry 24, 627 (1959).
- 2.- Fieser, L.F. and Fieser, M. "Reagents for Organic  
Synthesis." Vol.I John Wiley and Sons Inc. New York  
(1967).
- 3.- Wilson, K.E.; Seidner, R.T. and Masamune, S. Chemi-  
cal Communications (4), 213 (1970).
- 4.- Katzenellenbogen, J.A. and Bowlus, S. Journal of  
Organic Chemistry 38, (4) 627 (1973).
- 5.- Zakharkin, L.I. and Khorlina, I.M. Tetrahedron Le-  
tters (14), 619 (1962).
- 6.- Zakharkin, L.I.; Maslin, D.N. and Gavrilenko, V.V.  
Tetrahedron 25, (23) 5555 (1969).
- 7.- Barah, J.S. Journal of Organic Chemistry 30, (10)  
3564 (1965).
- 8.- Finholt, A.E.; Jacobson, E.C.; Ogard, A.E. and Thom-  
pson, P. Journal of American Chemical Society 77,  
4163 (1955).
- 9.- Zakharkin, L.I.; Gavrilenko, V.V.; Maslin, D.N. and  
Khorlina, I.M. Tetrahedron Letters(29), 2087 (1963).
- 10.- House, H.O. "Modern Synthetic Reactions" 2nd. Ed.  
Chapter 2 W.A. Benjamin Inc. Menlo Park California  
(1972).
- 11.- James, B.D. Chemistry and Industry 20, 227 (1971).
- 12.- Wiberg, E. and Bauer, R. Naturforsch 76, 131 (1952).
- 13.- Ashby, E.C.; Boone, J.R. and Oliver, J.P. Journal  
of American Chemical Society 95, (16) 5427 (1973).

## T A B L A G E N E R A L

## HIDRURO DE LITIO Y ALUMINIO

Aldehído . . . . .	Alcohol
Cetona . . . . .	Alcohol
Cloruro de Acido . .	Alcohol
Lactona . . . . .	Glicol
Ester <sup>+</sup> . . . . .	Alcohol
Acido Carboxílico <sup>+</sup> .	Alcohol
Sal de Acido	
Carboxílico . . . .	Alcohol
Amidas . . . . .	Amina
Lactamas . . . . .	Amina Cíclica
Anhidrido . . . . .	Alcohol

<sup>+</sup>El HLA en piridina no reacciona.

## HIDRUROS DE ALCOXI ALUMINIO

Aldehído . . . . .	Alcohol
Cetona . . . . .	Alcohol
Cloruro de Acido <sup>+</sup> . .	Alcohol
Acido Carboxílico. .	Alcohol
Ester <sup>+</sup> . . . . .	Alcohol
Lactona . . . . .	Glicol
Anhidridos . . . . .	Diol
Amidas <sup>+</sup> . . . . .	Aminas
Lactamas . . . . .	Aminas cíclicas

<sup>+</sup>El hidruro de triterbutóxido de aluminio no reacciona.

#### HIDRURO DE ALUMINIO

Aldehído. . . . . Alcohol  
 Cetona. . . . . Alcohol  
 Cloruro de Acido. . . Alcohol  
 Ester. . . . . Alcohol  
 Acido Carboxílico . . Alcohol  
 Anhídrido . . . . . Alcohol  
 Amidas. . . . . Aminas

#### HIDRURO DE ALQUIL ALUMINIO

Cetonas . . . . . Alcohol  
 Ester . . . . . Aldehído  
 Amida . . . . . Aldehído  
 Lactonas. . . . . Lactol

#### HIDRURO DE ALUMINIO SODIO

Aldehído. . . . . Alcohol  
 Cetona . . . . . Alcohol  
 Cloruro de Acido. . . Alcohol  
 Acido Carboxílico . . Alcohol  
 Ester . . . . . Alcohol  
 Amida . . . . . Amina

## HIDRURO DE MAGNESIO ALUMINIO

Cetona . . . . . Alcohol  
 Acido Carboxílico . Alcohol  
 Ester. . . . . Alcohol  
 Aldehído . . . . . Alcohol  
 Amida . . . . . Amina

## HIDRURO DE ESTAÑO

Aldehído . . . . . Alcohol  
 Cetona . . . . . Alcohol  
 Ester. . . . . Alcohol  
 Acido Carboxílico . Ester  
 Cloruro de Acido . Aldehído o Ester